

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QF

OPOS.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-129403

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE ASPARTIL-PROTEASA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Diciembre de 2008

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129403- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:37:50 Dep: 2020 NULORLACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 218

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000217

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

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

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/013684

Fecha

Junio 7, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/146225

Fecha

Diciembre 21, 2007

6

Título (54) INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE ASPARTIL-PROTEASA

Clasificación Internacional (51) C07D 239/20, 401/04, 401/10, 403/04, 405/04,
409/14, 411/04, 417/14, 495/20, A61K 31/513, A61P 25/28.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 12, 2006

(31) Número de Solicitud

60/812,744

9

Comprobante de pago No. 08-93:852

Fecha

Diciembre 2 de 2008

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-033682.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Declaración Regla 4.17*

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

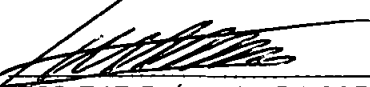
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/US2007/013684

YUSHENG WU

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ULRICH ISERLOH

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Alemana

JARED CUMMING

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

XIAOXIANG LIU

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

ROBERT D MAZZOLA

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ZHONG-YUE SUN

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

YING HUANG

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

ANDREW STAMFORD

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Australiana

BRIAN MCKITTRICK

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

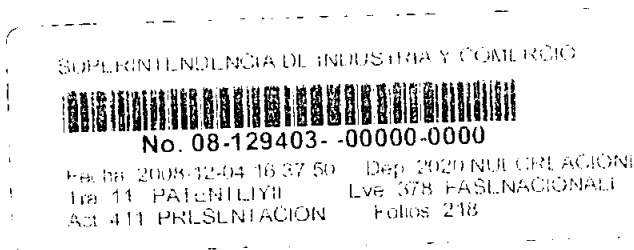
ZHAONING ZHU

2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,852
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445211	02/12/2008	8,195,000.00

***** 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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

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

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

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

7

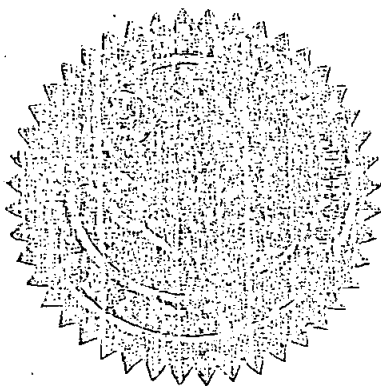
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

Domiciled in

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

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

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

signed the foregoing document.

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

3. That SCHERING CORPORATION

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

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

PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application SCHERING CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WU, Yusheng to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ISERLOH, Ulrich to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CUMMING, Jared to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LIU, Xiaoxiang to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MAZZOLA, Robert, D. to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SUN, Zhong-Yue to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from HUANG, Ying to SCHERING CORPORATION, dated 02 June 2007 (02.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from STAMPFORD, Andrew to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MCKITTRICK, Brian to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ZHU, Zhaoning to SCHERING CORPORATION, dated 31 May 2007 (31.05.2007)



PCT

(74) **Agent:** LEE, William, Y.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

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

(22) International Filing Date: 7 June 2007 (07.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) **Publication Language:** English

(30) Priority Data:
60/812,744 12 June 2006 (12.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** **WU, Yusheng** [US/US]; 235 East 40th Street, Apt. 20C, New York, New York 10016 (US). **ISERLOH, Ulrich** [DE/US]; 1111 Park Avenue, Apt. 2L, Hoboken, New Jersey 07030 (US). **CUMMING, Jared** [US/US]; 417 Center Street, Garwood, New Jersey 07027 (US). **LIU, Xiaoxiang** [CN/US]; 551 Cleveland Avenue, River Vale, New Jersey 07675 (US). **MAZZOLA, Robert, D.** [US/US]; 6 Greenwich Church Road, Stewartsville, New Jersey 08886 (US). **SUN, Zhong-Yue** [CN/US]; 12 Stratton Court, Parlin, New Jersey 08859 (US). **HUANG, Ying** [CN/US]; 8 Ivy Terrace, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). **STAMFORD, Andrew** [AU/US]; 27 Overlook Road, Chatham Township, New Jersey 07928 (US). **MCKITTRICK, Brian** [US/US]; 14 Millbrook Road, New Vernon, New

(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, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

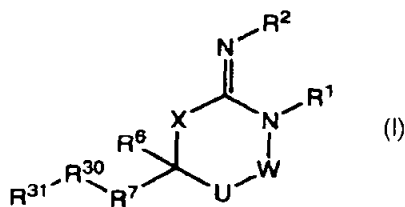
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

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

(54) Title: HETEROCYCLIC ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are compounds of formula (I) or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, U, W, X, R¹, R², R⁶, R⁷, R³⁰ and R³¹ are as described above in the specification. Also disclosed is the method of inhibiting aspartyl protease, and in particular, the methods of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases. Also disclosed are methods of treating cognitive or neurodegenerative diseases using the compounds of formula I in combination with a cholinesterase inhibitor or a muscarinic m1 agonist or m2 antagonist.

5

HETEROCYCLIC ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS

10 FIELD OF THE INVENTION

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

BACKGROUND

There are a number of aspartic proteases known to date, including pepsin A and C, renin, BACE, BACE 2, Napsin A, and cathepsin D, which have been
20 implicated in pathological conditions. The role of renin-angiotensin system (RAS) in regulation of blood pressure and fluid electrolyte has been well established (Oparil, S, etal. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). The octapeptide Angiotensin-II, a potent vasoconstrictor and stimulator for release of adrenal aldosterone, was processed from the precursor decapeptide Angiotensin-I, which in turn is processed
25 from angiotensinogen by the renin enzyme. Angiotensin-II is also found to play roles in vascular smooth muscle cell growth, inflammation, reactive oxygen species generation and thrombosis and influence atherogenesis and vascular damage. Clinically, the benefit of interruption of the generation of angiotensin-II through antagonism of conversion of angiotensin-I has been well known and there are a
30 number of ACE inhibitor drugs on the market. The blockade of the earlier conversion of angiotensinogen to angiotensin-I, i.e. the inhibition of renin enzyme, is expected to have similar but not identical effects. Since renin is an aspartyl protease whose only natural substrate is angiotensinogen, it is believed that there would be less frequent adverse effect for controlling high blood pressure and related symptoms regulated by
35 angiotensin-II through its inhibition.

- 2 -

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

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

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

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

30 Accumulated biochemical and genetic evidence supports a central role of $A\beta$ in the etiology of AD. For example, $A\beta$ has been shown to be toxic to neuronal cells in vitro and when injected into rodent brains. Furthermore inherited forms of early-onset

- 3 -

AD are known in which well-defined mutations of APP or the presenilins are present. These mutations enhance the production of A β and are considered causative of AD.

Since A β peptides are formed as a result of β -secretase activity, inhibition of BACE-1 should inhibit formation of A β peptides. Thus inhibition of BACE-1 is a therapeutic approach to the treatment of AD and other cognitive and neurodegenerative diseases caused by A β plaque deposition.

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

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

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

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

- 4 -

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

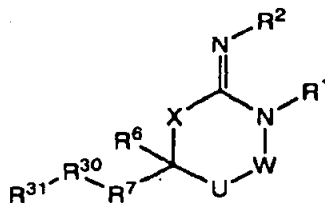
US Publication No. US 2005/0282826 A1, herein incorporated by reference, describes diphenylimidazopyrimidine or -imidazole amines, which are said to be useful for the therapeutic treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient. Disease states mentioned in the publication include Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Down's syndrome, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type, cerebral amyloid angiopathy and degenerative dementia.

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

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

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds having the structural formula I



- 5 -

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

W is a bond, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, -N(R⁵)- or -C(=N(R⁵))-;

5 X is -O-, -N(R⁵)- or -C(R⁶)(R⁷)-;

U is a bond or -(C(R³)(R⁴))_b-, wherein b is 1 or 2;

R¹, R² and R⁵ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, -OR¹⁵, -CN, -C(=NR¹¹)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -NO₂, -N=C(R⁸)₂ and -N(R¹¹)(R¹²), provided that R¹ and R⁵ are not both selected from -NO₂, -N=C(R⁸)₂ and -N(R¹¹)(R¹²);

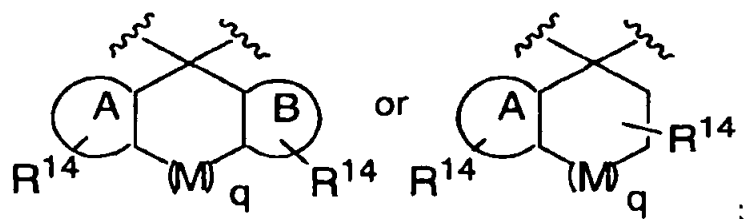
20 R³, R⁴ and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹), -SH, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(R¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)C(O)OR⁹ and -C(=NOH)R⁸;

R⁷ is independently selected from the group consisting of alkylene, arylalkylene, heteroarylalkylene, cycloalkylalkylene, heterocycloalkylalkylene,

- 6 -

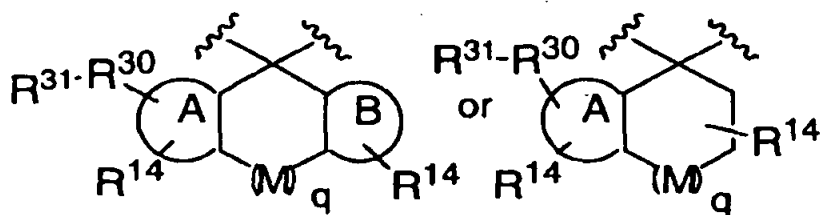
arylcycloalkylalkylene, heteroarylcycloalkylalkylene, arylheterocycloalkylalkylene,
 heteroarylheterocycloalkylalkylene, cycloalkylene, arylcycloalkylene,
 heteroarylcycloalkylene, heterocycloalkylene, arylheterocycloalkylene,
 heteroarylheterocycloalkylene, alkenylene, arylalkenylene, cycloalkenylene,
 5 arylcycloalkenylene, heteroarylcycloalkenylene, heterocycloalkenylene,
 arylheterocycloalkenylene, heteroarylheterocycloalkenylene, alkynylene,
 arylalkynylene, arylene, cycloalkylarylene, heterocycloalkylarylene,
 cycloalkenylarylene, heterocycloalkenylarylene, heteroarylene,
 cycloalkylheteroarylene, heterocycloalkylheteroarylene, cycloalkenylheteroarylene
 10 and heterocycloalkenylheteroarylene, wherein each of said R^7 groups is
 independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups;
 provided that when W is -O- or -N(R^5)-, then R^3 and R^4 are not halo,
 -SH, -OR⁹, -SR¹⁹, -S(O)N(R^{11})(R^{12}), -S(O)₂N(R^{11})(R^{12}), -N(R^{11})(R^{12}),
 -N(R^{11})C(O)R⁸, -N(R^{11})S(O)R¹⁰, -N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13}), or -N(R^{11})C(O)OR⁹;
 15 or R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached, form
 a 3-7 membered cycloalkyl group optionally substituted by R^{14} or a 3-7 membered
 cycloalkylether optionally substituted by R^{14} ;
 or R^3 and R^4 together with the carbon to which they are attached, are
 combined to form multicyclic groups such as

20



wherein M is -CH₂-, S, -N(R^{19})- or O, A and B are independently arylene or
 heteroarylene and q is 0, 1 or 2 provided that when q is 2, one M must be a carbon
 atom and when q is 2, M is optionally a double bond; and with the proviso that when
 25 R^3 and R^4 form said multicyclic groups; then adjacent R^3 and R^4 or R^6 and R^7 groups
 cannot be combined to form said multicyclic groups;
 or R^6 and R^7 together with the carbon to which they are attached, are
 combined to form multicyclic groups such as

- 7 -



wherein M is $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ or O, A and B are independently arylene or heteroarylene and q is 0, 1 or 2 provided that when q is 2, one M must be a carbon atom and when q is 2, M is optionally a double bond; and with the proviso that when R^6 and R^7 form said multicyclic groups, then adjacent R^3 and R^4 or R^6 and R^7 cannot be combined to form said multicyclic groups;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ and $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, and heterocycloalkenylheteroaryl;

R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl,

- 8 -

heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl and $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ and $-CN$;

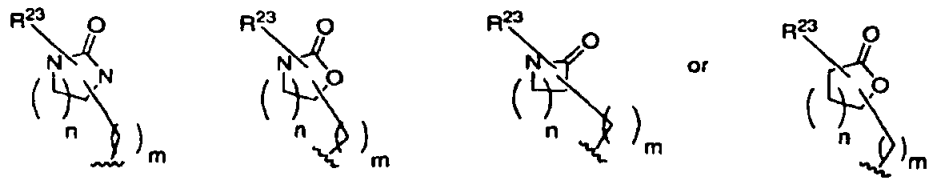
R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H,

- 9 -

alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 5 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl,
 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl,
 heterocycloalkenylheteroaryl, R¹⁸-alkyl, R¹⁸-arylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkyl,
 10 R¹⁸-cycloalkylalkyl, R¹⁸-heterocycloalkylalkyl, R¹⁸-arylcyloalkylalkyl,
 R¹⁸-heteroarylcyloalkylalkyl, R¹⁸-arylheterocycloalkylalkyl,
 R¹⁸-heteroarylheterocycloalkylalkyl, R¹⁸-cycloalkyl, R¹⁸-arylcyloalkyl,
 R¹⁸-heteroarylcyloalkyl, R¹⁸-heterocycloalkyl, R¹⁸-arylheterocycloalkyl,
 R¹⁸-heteroarylheterocycloalkyl, R¹⁸-alkenyl, R¹⁸-arylalkenyl, R¹⁸-cycloalkenyl,
 15 R¹⁸-arylcyloalkenyl, R¹⁸-heteroarylcyloalkenyl, R¹⁸-heterocycloalkenyl,
 R¹⁸-arylheterocycloalkenyl, R¹⁸-heteroarylheterocycloalkenyl, R¹⁸-alkynyl,
 R¹⁸-arylalkynyl, R¹⁸-aryl, R¹⁸-cycloalkylaryl, R¹⁸-heterocycloalkylaryl,
 R¹⁸-cycloalkenylaryl, R¹⁸-heterocycloalkenylaryl, R¹⁸-heteroaryl,
 R¹⁸-cycloalkylheteroaryl, R¹⁸-heterocycloalkylheteroaryl, R¹⁸-cycloalkenylheteroaryl,
 20 and R¹⁸-heterocycloalkenylheteroaryl; or

R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are

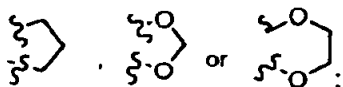


wherein R²³ numbers 0 to 5 substituents, m is 0 to 6 and n is 0 to 5;

R¹⁸ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 25 alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl,
 30 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,

- 10 -

cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, -NO₂, halo, HO-alkoxyalkyl, -CF₃, -CN, alkyl-CN, -C(O)R¹⁸, -C(O)OH, -C(O)OR¹⁸, -C(O)NHR²⁰, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂-C(O)N(alkyl)₂,
 5 -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), -SR¹⁹, -S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocycloalkyl), -S(O)₂N(alkyl)₂, -S(O)₂N(alkyl)(aryl), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocycloalkylalkyl, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alkyl)₂, -N(arylalkyl)₂, -N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂,
 10 -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), -NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alkyl), -NHS(O)₂N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)₂NH(alkyl) and -N(alkyl)S(O)₂N(alkyl)(alkyl);
 or two R¹⁸ moieties on adjacent carbons can be linked together to form



15 R¹⁹ is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 20 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl;

25 R²⁰ is halo substituted aryl, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl,
 30 arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl,

- 11 -

and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl groups in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting

alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -C(=NR¹¹)R¹⁵, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵;

and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl,

- 12 -

cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl groups in R^{21} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -C(=NR¹¹)R¹⁵, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵;

R^{23} is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alkyl-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ and -S(O)₂R²⁴; and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,

- 13 -

- heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyaloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyaloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyaloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl and heterocycloalkenylheteroaryl groups in R^{23} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{27} groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyaloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyaloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyaloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, alkyl- $C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and $-S(O)_2R^{24}$;
- R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyaloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyaloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyaloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, R^{27} -alkyl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroarylalkyl,

- 14 -

- R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkylalkyl, R^{27} -arylcycloalkylalkyl,
 R^{27} -heteroarylcycloalkylalkyl, R^{27} -arylheterocycloalkylalkyl,
 R^{27} -heteroarylheterocycloalkylalkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -arylcycloalkyl,
 R^{27} -heteroarylcycloalkyl, R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -arylheterocycloalkyl,
5 R^{27} -heteroarylheterocycloalkyl, R^{27} -alkenyl, R^{27} -arylalkenyl, R^{27} -cycloalkenyl,
 R^{27} -arylcycloalkenyl, R^{27} -heteroarylcycloalkenyl, R^{27} -heterocycloalkenyl,
 R^{27} -arylheterocycloalkenyl, R^{27} -heteroarylheterocycloalkenyl, R^{27} -alkynyl,
 R^{27} -arylalkynyl, R^{27} -aryl, R^{27} -cycloalkylaryl, R^{27} -heterocycloalkylaryl,
 R^{27} -cycloalkenylaryl, R^{27} -heterocycloalkenylaryl, R^{27} -heteroaryl,
10 R^{27} -cycloalkylheteroaryl, R^{27} -heterocycloalkylheteroaryl, R^{27} -cycloalkenylheteroaryl
and R^{27} -heterocycloalkenylheteroaryl;

- R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
15 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl,
heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl,
arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
20 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl,
heterocycloalkenylheteroaryl, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{aryl})$,
25 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocycloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$,
 $-\text{O-heterocycloalkyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocycloalkylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{28}$,
 $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$,
 $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$,
30 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

R^{28} is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl,
heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,

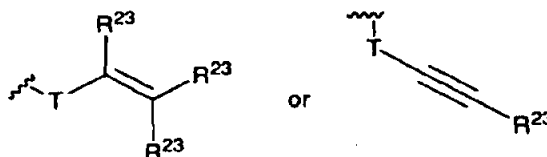
- 15 -

cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl cycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroaryl heterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or
 5 heterocycloalkenylheteroaryl;

R^{29} is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroaryl cycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroaryl heterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroaryl heterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl cycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroaryl heterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl;

R^{30} is independently selected from the group consisting of alkylene, arylalkylene, heteroarylalkylene, cycloalkylalkylene, heterocycloalkylalkylene, arylcycloalkylalkylene, heteroaryl cycloalkylalkylene, arylheterocycloalkylalkylene, heteroaryl heterocycloalkylalkylene, cycloalkylene, arylcycloalkylene, heteroaryl cycloalkylene, heterocycloalkylene, arylheterocycloalkylene, heteroaryl heterocycloalkylene, alkenylene, arylalkenylene, cycloalkenylene, arylcycloalkenylene, heteroaryl cycloalkenylene, heterocycloalkenylene, arylheterocycloalkenylene, heteroaryl heterocycloalkenylene, alkynylene, arylalkynylene, arylene, cycloalkylarylene, heterocycloalkylarylene, cycloalkenylarylene, heterocycloalkenylarylene, heteroarylene, cycloalkylheteroarylene, heterocycloalkylheteroarylene, cycloalkenylheteroarylene and heterocycloalkenylheteroarylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups; and

R^{31} is



- 16 -

wherein T is a bond, -O-((C(R²³)(R²³))-), -S-((C(R²³)(R²³))-), -N-((C(R²³)(R²³))- or -((C(R²³)(R²³)))₁₋₃-.

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

In another aspect, the invention comprises the method of inhibiting aspartyl proteases comprising administering at least one compound of formula I to a patient in need of such treatment.

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

In another aspect, the invention comprises the method of treating Alzheimer's Disease comprising administering to a patient in need of such treatment a combination of at least one compound of formula I and a cholinesterase inhibitor or a muscarinic m₁ agonist or m₂ antagonist.

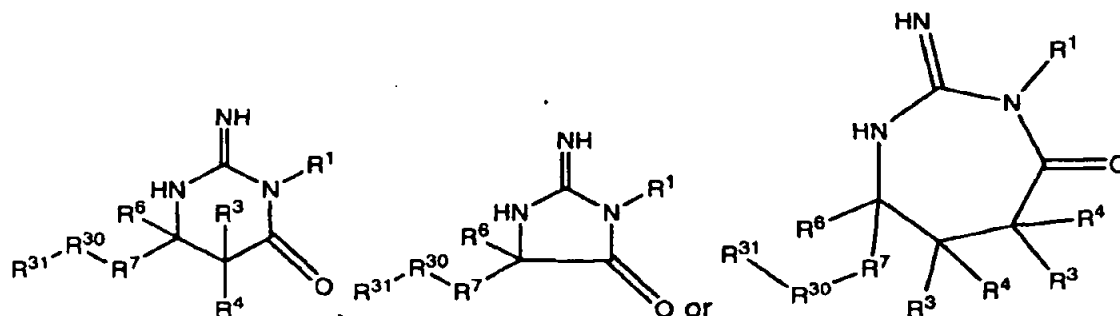
In a final aspect, the invention relates to a kit comprising in separate containers in a single package pharmaceutical compositions for use in combination, in which one container comprises a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier and a second container comprises a cholinesterase inhibitor or a muscarinic m₁ agonist or m₂ antagonist in a pharmaceutically acceptable carrier, the combined quantities being an effective amount to treat a cognitive disease or neurodegenerative disease such as Alzheimer's Disease.

DETAILED DESCRIPTION:

- 17 -

In general, it is understood that divalent groups are to be read left to right.

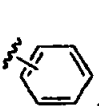
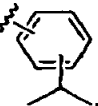
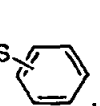
Preferred compounds of formula I include the following structures:

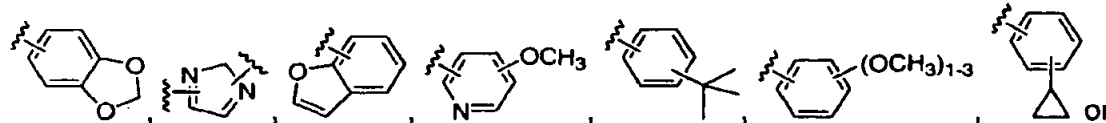


- 5 Preferred compounds of formula I are those compounds wherein R^1 is H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl or cycloalkyl or more preferably.

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

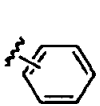
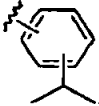
- 10 Preferred compounds of formula I are those compounds wherein R^3 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-OR^9$, cycloalkyl, or $-SR^{19}$ or more

preferably, R^3 is H, $-CH_3$, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-SCH_3$, , , , ,

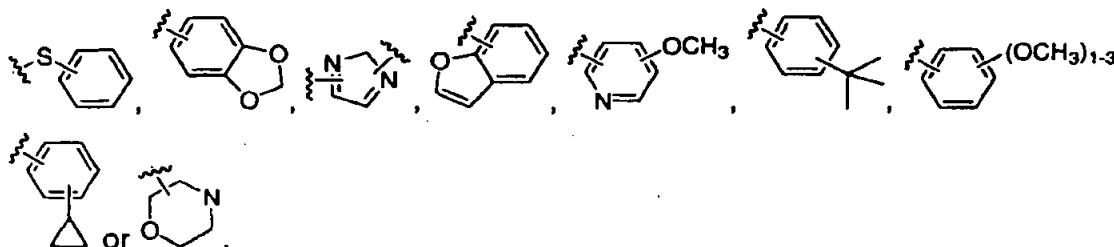


15

Preferred compounds of the invention are those of formula I wherein R^4 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-OR^9$, cycloalkyl, or $-SR^{19}$, or

more preferably R^4 is H, $-CH_3$, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-SCH_3$, , , ,

- 18 -



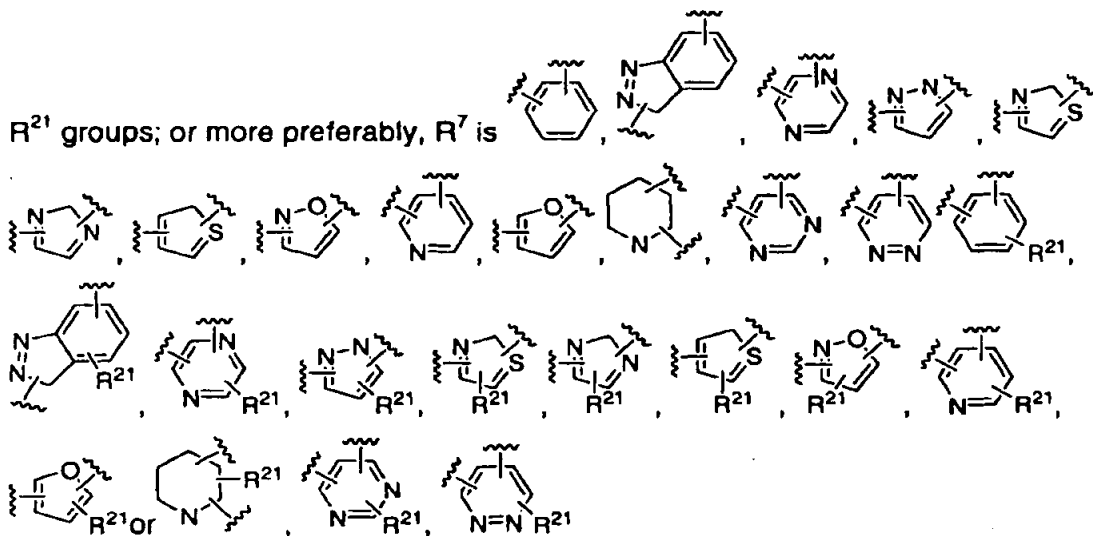
More preferred compounds of formula I are those compounds wherein W is $-\text{C}(\text{O})-$ or X is $-\text{N}(\text{R}^5)-$, or more preferably R^5 is H.

- 5 Another group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein R^6 is H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl or more preferably, R^6 is $-\text{CH}_3$ or



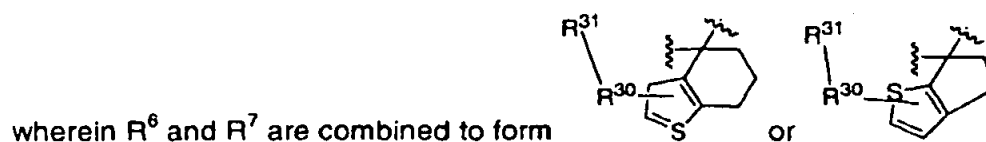
- Preferred compounds of formula I are those compounds wherein R^7 is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said
- 10 R^7 groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3

R^{21} groups; or more preferably, R^7 is



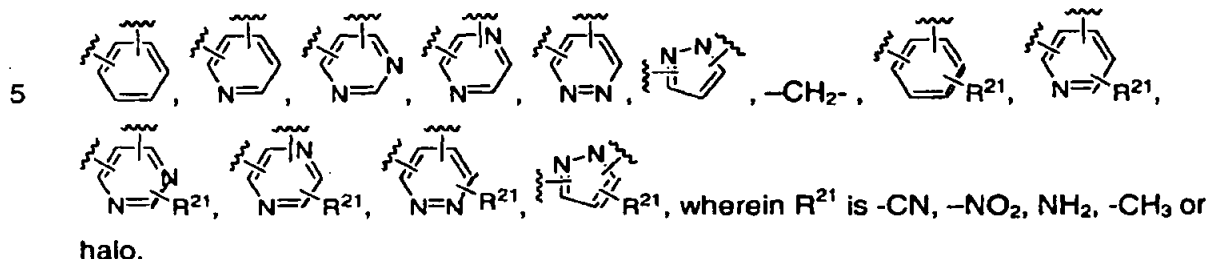
- 15 and R^{21} is $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{CH}_3$ or halo.

Another group of preferred compounds of formula I are those compounds



- 19 -

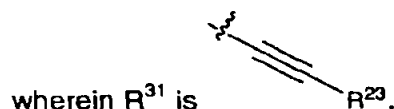
An even further group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein R^{30} is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups; or more preferably R^{30} is



Another group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein T is a bond or $-CH_2-$.

10

Another group of preferred compounds of formula I are those compounds



15 Another group of preferred compounds of formula I those compounds wherein R^{23} is H, alkyl, alkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, aryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups or heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups.

Another group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein

20 W is $-C(O)-$;

X is $-N(R^5)-$;

R^1 is H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl or cycloalkyl;

R^2 is H;

R^5 is H;

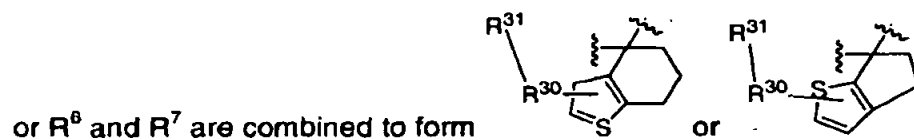
25 R^3 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-OR^9$, cycloalkyl, or $-SR^{19}$;

- 20 -

R^4 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-OR^9$, cycloalkyl, or $-SR^{19}$;

R^6 is H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl;

5 R^7 is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^7 groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups;



10 R^{30} is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups;

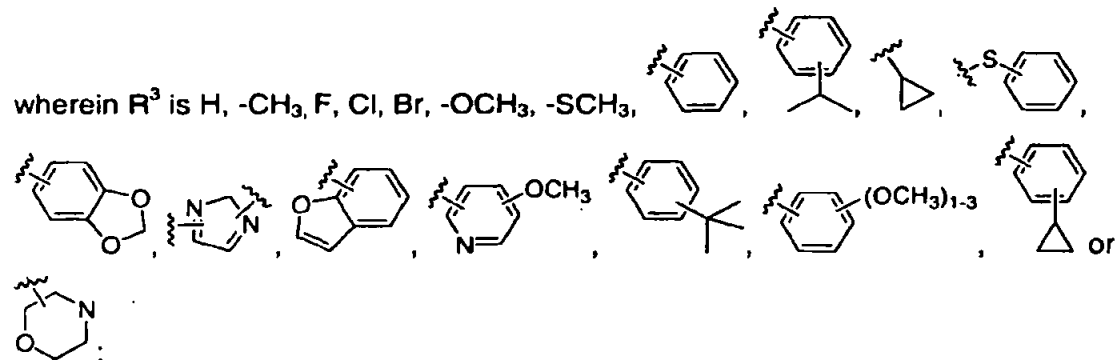
T is a bond or $-CH_2-$;



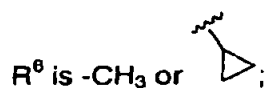
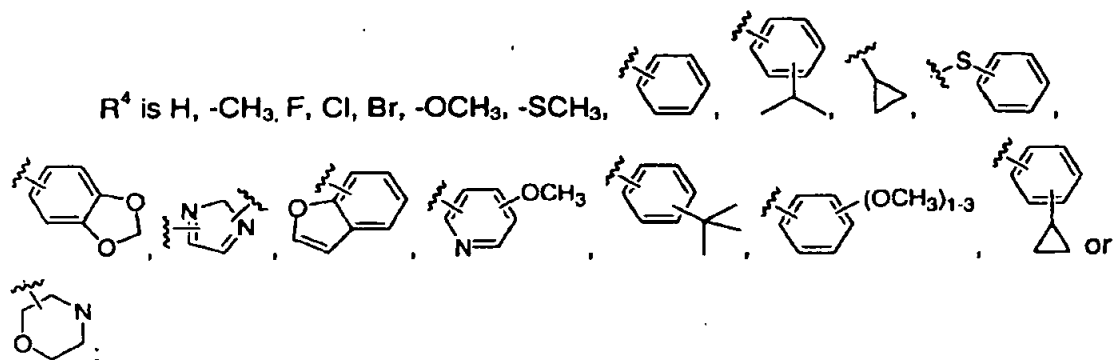
and

15 R^{23} is H, alkyl, alkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, aryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups or heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups.

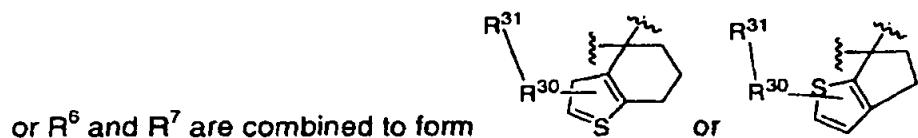
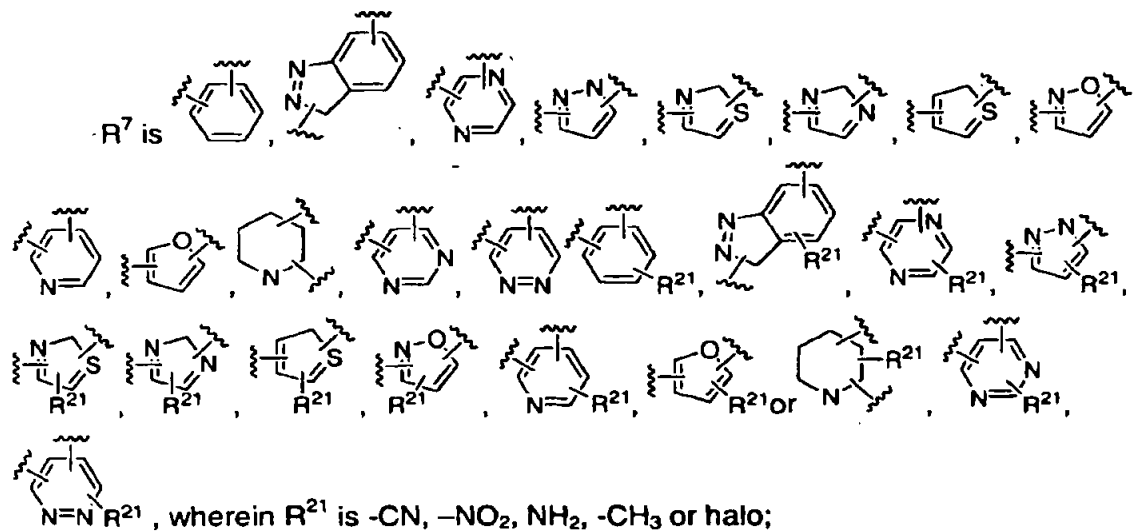
Another group of preferred compounds of formula I are those compounds



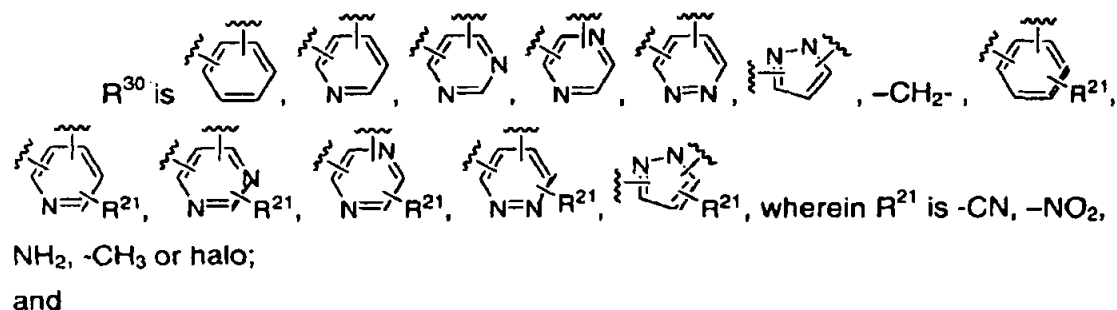
- 21 -



5

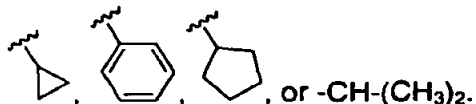


10



- 22 -

R^{23} is H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-(CH)-(CH_3)_2$,



The compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, or esters thereof, are preferably purified to a degree suitable for use as a

5 pharmaceutically active substance. That is, the compounds of Formula (I) can have a purity of 95 wt% or more (excluding adjuvants such as pharmaceutically acceptable carriers, solvents, etc., which are used in formulating the compound of Formula (I) into a conventional form, such as a pill, capsule, IV solution, etc. suitable for administration into a patient). In other embodiments, the purity can be 97 wt% or
10 more, or 99 wt% or more. A purified compound of Formula (I) includes a single isomer having a purity, as discussed above, of 95 wt% or more, 97 wt% or more, or 99 wt% or more, as discussed above.

Alternatively, the purified compound of Formula (I) can include a mixture of isomers, each having a structure according to Formula (I), where the amount of
15 impurity (i.e., compounds or other contaminants, exclusive of adjuvants as discussed above) is 5 wt% or less, 3 wt% or less, or 1 wt% or less. For example, the purified compound of Formula (I) can be an isomeric mixture of compounds, where the ratio of the amounts of the two isomers is approximately 1:1, and the combined amount of the two isomers is 95 wt% or more, 97 wt% or more, or 99 wt% or more.

20

It is noted that the carbons of formula I may be replaced with 1 to 3 silicon atoms so long as all valency requirements are satisfied.

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

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred
30 alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon

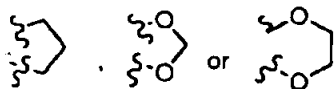
- 23 -

atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, heptyl, nonyl and decyl. R^{21} -substituted alkyl groups include fluoromethyl, trifluoromethyl and cyclopropylmethyl.

5 "Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

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

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



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

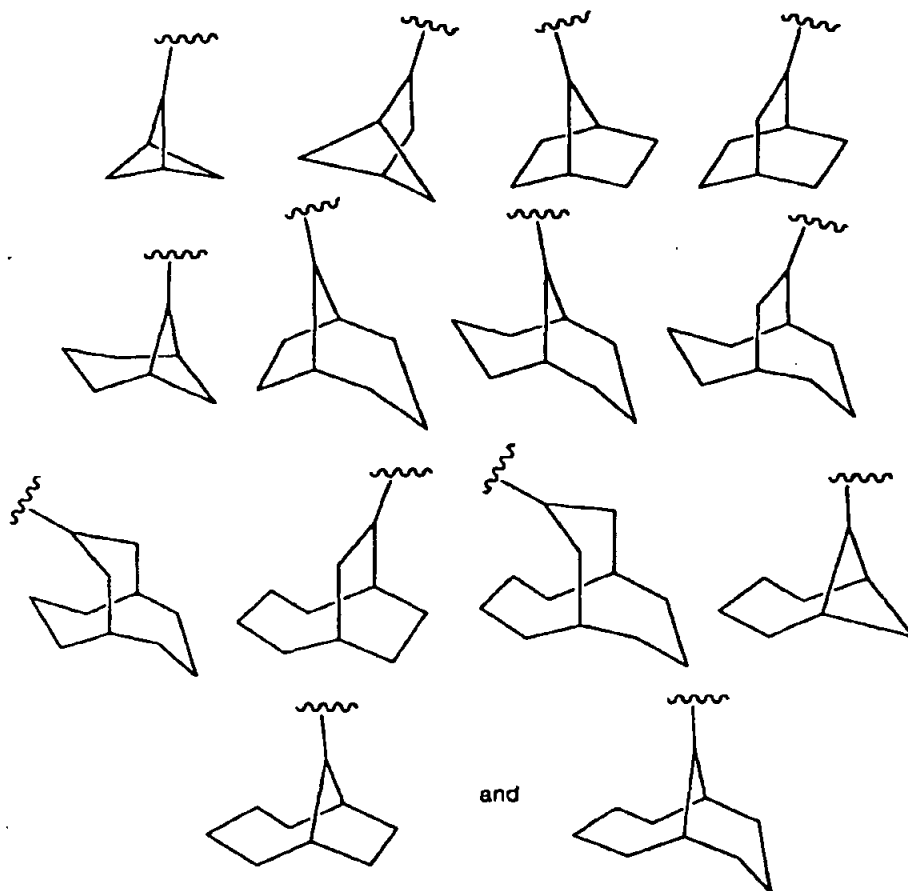
30 "Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one to four of the ring atoms is an element other than carbon, for example

- 24 -

nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 15 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalin, norbornyl, adamantyl and the like. Further non-limiting examples of cycloalkyl include the following

- 25 -



"Cycloalkylether" means a non-aromatic ring of 3 to 15 atoms comprising an oxygen atom and 2 to 14 carbon atoms. Ring carbon atoms can be substituted, provided that substituents adjacent to the ring oxygen do not include halo or substituents joined to the ring through an oxygen, nitrogen or sulfur atom.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 15 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. The cycloalkenyl ring can be optionally substituted with one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined above. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

"Heterocyclenyl" (or "heterocycloalkenyl") means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about

- 26 -

5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic azaheterocyclenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolynyl, 2-pyrazolynyl, and the like. Non-limiting examples of suitable oxaheterocyclenyl groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic oxaheterocyclenyl group is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Non-limiting examples of suitable monocyclic thiaheterocyclenyl rings include dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

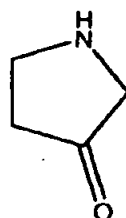
"Halo" means fluoro, chloro, bromo, or iodo groups. Preferred are fluoro, chloro or bromo, and more preferred are fluoro and chloro.

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

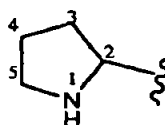
"Heterocyclyl" or "Heterocycloalkyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. Any -NH in a heterocyclyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protections are also considered part of this invention. The heterocyclyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The

- 27 -

nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like. "Heterocyclyl" can also mean a heterocyclyl wherein a single moiety (e.g., carbonyl) can simultaneously replace two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidone:



It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:



there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5

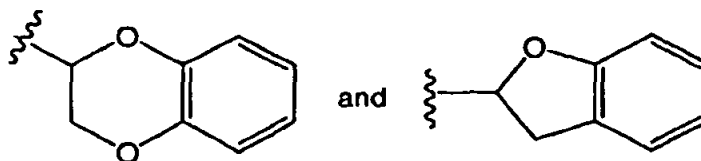
"Arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Arylcycloalkyl" means a group derived from a fused aryl and cycloalkyl as defined herein. Preferred arylcycloalkyls are those wherein aryl is phenyl and cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. The arylcycloalkyl can be optionally substituted by 1-5 R^{21} substituents. Non-limiting examples of suitable arylcycloalkyls include indanyl and 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and the like. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

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

- 28 -

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



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

5 Similarly, "heteroarylalkyl", "cycloalkylalkyl" and "heterocycloalkylalkyl" mean a heteroaryl-, cycloalkyl- or heterocycloalkyl-alkyl- group in which the heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and alkyl are as previously described. It is also understood that the terms "arylcycloalkylalkyl", "heteroarylcycloalkylalkyl", "arylheterocycloalkylalkyl", "heteroarylheterocycloalkylalkyl", "heteroarylcycloalkyl", "heteroarylheterocycloalkyl", "arylcycloalkenyl", "heteroarylcycloalkenyl", "heterocycloalkenyl", "arylheterocycloalkenyl", "heteroarylheterocycloalkenyl", "cycloalkylaryl", "heterocycloalkylaryl", "heterocycloalkenylaryl", "heterocycloalkylheteroaryl", "cycloalkenylaryl", "cycloalkenylheteroaryl", "heterocycloalkenylaryl" and "heterocycloalkenylheteroaryl" similarly represented by
15 the combination of the groups aryl-, cycloalkyl-, alkyl-, heteroaryl-, heterocycloalkyl-, cycloalkenyl- and heterocycloalkenyl- as previously described. Preferred groups contain a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

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

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

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

"Arylalkenyl" means a group derived from aryl and alkenyl as defined herein.
30 Preferred arylalkenyls are those wherein aryl is phenyl and the alkenyl consists of about 3 to about 6 atoms. The arylalkenyl can be optionally substituted by one or

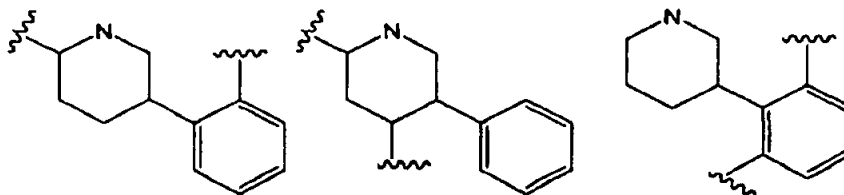
- 29 -

more R^{21} substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Arylalkynyl" means a group derived from aryl and alkynyl as defined herein. Preferred arylalkynyls are those wherein aryl is phenyl and the alkynyl consists of about 3 to about 6 atoms. The arylalkynyl can be optionally substituted by one or more R^{21} substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

The suffix "ene" on alkyl, aryl, heterocycloalkyl, etc. indicates a divalent moiety, e.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ is ethylene, and $\xi-\text{C}_6\text{H}_4-\xi$ is para-phenylene. It is understood that groups ending with the suffix "ene" can be optionally substituted at least once at any of the hydrogens by R^{21} .

It is understood that multicyclic divalent groups, for example, arylheterocycloalkylene, can be attached to other groups via bonds that are formed on either ring of said group. For example,



The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties, in available position or positions. Substitution on a cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkyl, or heteroarylalkyl moiety includes substitution on the ring portion and/or on the alkyl portion of the group.

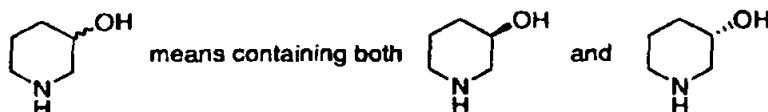
When a variable appears more than once in a group, e.g., R^8 in $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)_2$, or a variable appears more than once in the structure of formula I, e.g., R^{15} may appear in both R^1 and R^3 , the variables can be the same or different.

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

- 30 -

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

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



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



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

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

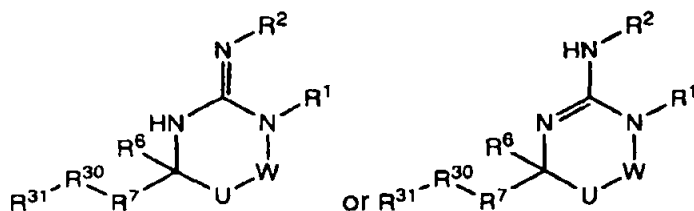


15

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

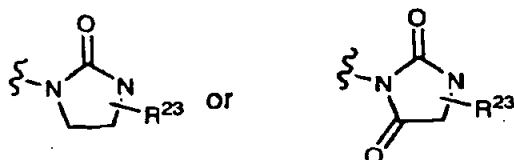
20

Those skilled in the art will recognize that certain compounds of formula I are tautomeric, and all such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention. For example, said compound can be represented by any of the following structures:



- 31 -

When, R^8 , for example is, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, and R^{16} and R^{17} form a ring, the moiety formed, is, for example



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

10 All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-
15 pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.).

20 The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound" or "stable structure" is meant a compound that is
25 sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

30 The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process (e.g. from a reaction mixture), or natural source or combination

- 32 -

thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan (e.g., chromatography, recrystallization and the like), in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R², etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

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

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (e.g., a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in

- 33 -

Bioreversible Carriers In Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di (C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of Formula (I) contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula (I) incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY¹ wherein Y¹ is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, —C(OY²)Y³ wherein Y² is (C₁-C₄) alkyl and Y³ is (C₁-C₆)alkyl,

- 34 -

carboxy (C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N—or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, —C(Y⁴)Y⁵ wherein Y⁴ is H or methyl and Y⁵ is mono-N—or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than ambient temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting the above-noted diseases and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect. "Effective amount" or "therapeutically effective amount" can also further describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting aspartyl protease and/or inhibiting BACE-1 and thus producing the desired therapeutic effect in a suitable patient.

- 35 -

The compounds of Formula I can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

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

Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

- 36 -

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, aluminum salts, zinc salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, diethylamine, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabletyl)ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, piperazine, phenylcyclohexylamine, choline, tromethamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

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

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C₁₋₂₀ alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C₆₋₂₄)acyl glycerol.

- 37 -

Compounds of Formula I, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

5 The compounds of Formula (I) may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of Formula (I) as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of Formula (I) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, 10 as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture 15 into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of Formula (I) may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as 20 part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

It is also possible that the compounds of Formula (I) may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are 25 included in the invention.

Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the IUPAC 1974 30 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

- 38 -

The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of
5 isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{38}Cl , respectively.

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

Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds of Formula I, are intended to be included in
20 the present invention.

The compounds according to the invention have pharmacological properties; in particular, the compounds of Formula I can be inhibitors of aspartate protease.

The term "pharmaceutical composition" is also intended to encompass both
25 the bulk composition and individual dosage units comprised of more than one (e.g., two) pharmaceutically active agents such as, for example, a compound of the present invention and an additional agent selected from the lists of the additional agents described herein, along with any pharmaceutically inactive excipients. The bulk composition and each individual dosage unit can contain fixed amounts of the afore-
30 said "more than one pharmaceutically active agents". The bulk composition is material that has not yet been formed into individual dosage units. An illustrative dosage unit is an oral dosage unit such as tablets, pills and the like. Similarly, the herein-described method of treating a patient by administering a pharmaceutical

80

- 39 -

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

Compounds of formula I can be made using procedures known in the art. The following reaction schemes show typical procedures, but those skilled in the art will
5 recognize that other procedures can also be suitable.

In the Schemes and in the Example below, the following abbreviations are used:

room temperature: r.t.
high pressure liquid chromatography: HPLC
10 reverse-phase HPLC: RP-HPLC
liquid chromatography mass spectrometry: LCMS
mass spectrometry: MS
polytetrafluoroethylene: PTFE
hour: h
15 minute: min
retention time: tR
ethyl: Et
methyl: Me
benzyl: Bn
20 lithium diisopropylamide: LDA
1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride: EDCI
DIEA means N, N-diisopropylethylamine
ethyl acetate: EtOAc
N,N-dimethylformamide: DMF
25 methanol: MeOH
Ethanol: EtOH
acetonitrile: CH₃CN
acetic acid: AcOH
magnesium sulfate: MgSO₄
30 copper iodide: CuI
diisopropylamine: iPr₂NH
Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium: PdCl₂(PPh₃)₂
ammonium hydroxide: NH₄OH
trifluoroacetic acid: TFA

- 40 -

benzyloxycarbonyl: Cbz

tert-butoxycarbonyl: Boc

DCM: Dichloromethane

TMSCHN₂: Trimethylsilyldiazomethane

5 Teoc-OSu: O-Trimethylsilylethoxycarbonyl N-hydroxysuccinate

TBAF: Tetrabutylammonium Fluoride

THF: Tetrahydrofurane

MCPBA: meta-Chloroperbenzoic acid

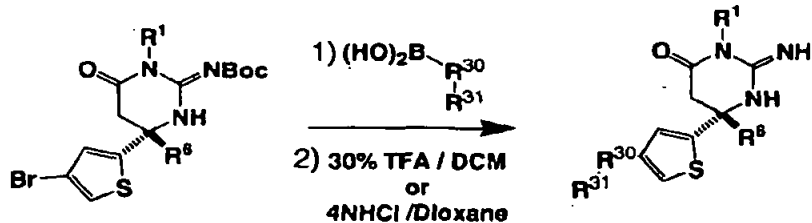
TsOH: Toluenesulfonic acid.

10 PhIO: iodosobenzene

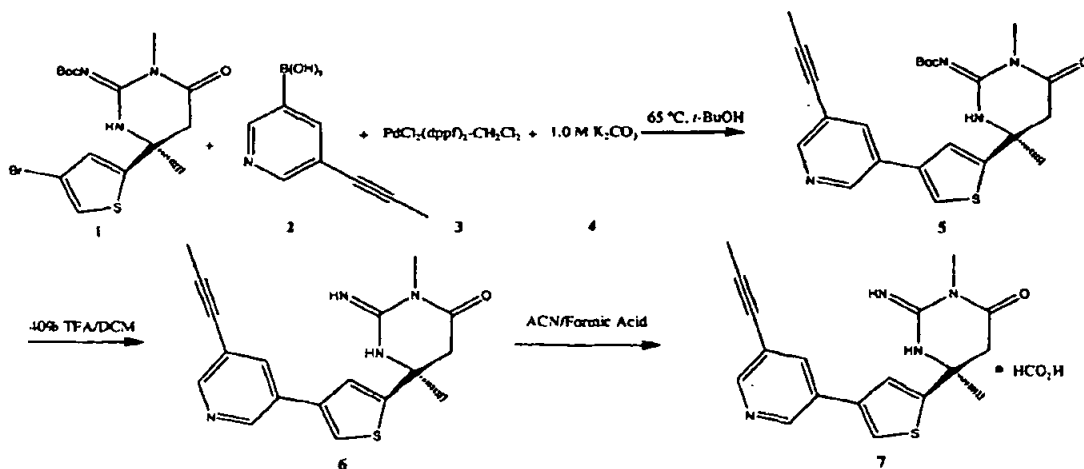
Pb(OAc)₄: Lead tetra-acetate

Method A

15 Experimental (General Synthesis Scheme)



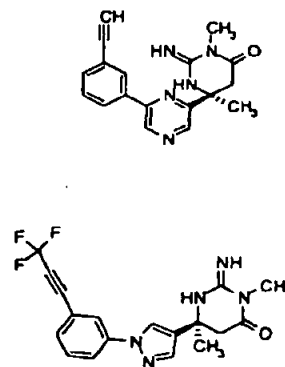
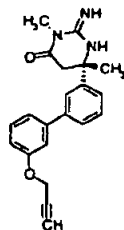
Detailed Example:

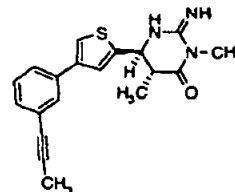
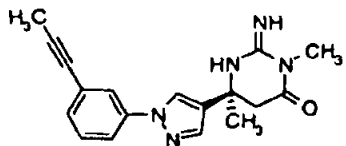
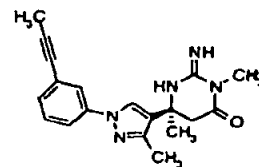
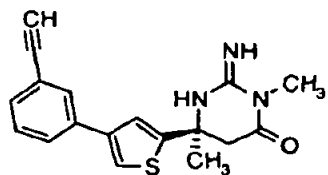
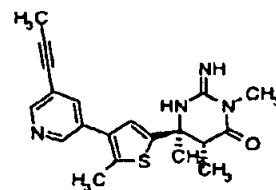
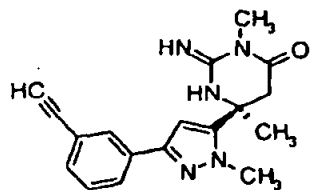
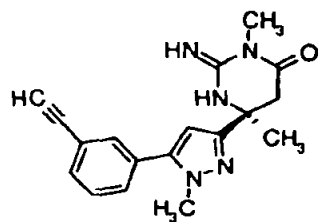
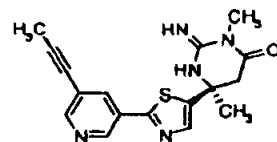
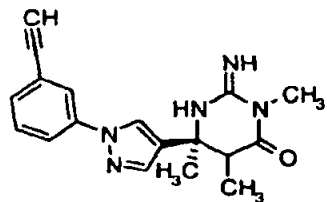
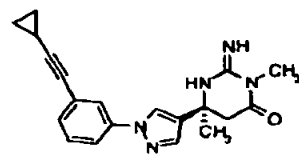
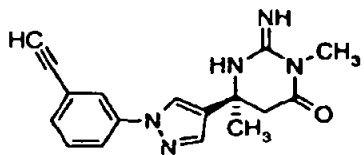


- 41 -

Procedure: To a round-bottomed flask fitted with reflux condenser was added **1** (20.5 g, 0.051 mol), **2** (12.3 g, 0.077 mol), **3** (1.04 g, 1.27 mmol), **4** (76.88 mL), and 80 mL *t*-BuOH. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 45 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured to cold water and extracted by methylene chloride (6x100 mL) and dried over Na₂SO₄. The concentrated residue was purified by flash column chromatography (EA/H=0-80%) to afford the Boc protected compound **5** as a white solid, which was stirred for one hour in a 250 mL of 40% trifluoroacetic acid/methylene chloride solution. The solution was then concentrated and purified by flash column chromatography (7M NH₃/CH₃OH/CH₂Cl₂=0-5%) to afford the de-protected free form **6** as a white solid, which was dissolved in 300 mL acetonitrile and 6.78 mL formic acid and stirred for 1 hour. The solution was concentrated down and put on vacuum to afford **7** as formate salt (white solid, 18.5 g, 94% overall yield). **7**: ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.47 (d, 1H, *J*=16.8 Hz), 3.24 (d, 1H, *J*=16.4 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). MS *m/z* 339 (M+H)⁺. LC-MS retention time 2.32 min.

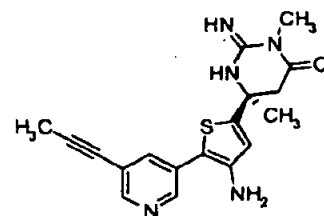
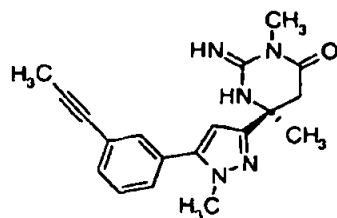
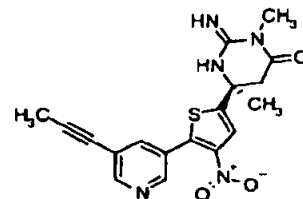
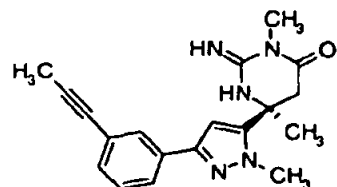
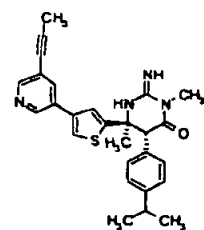
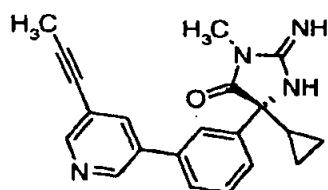
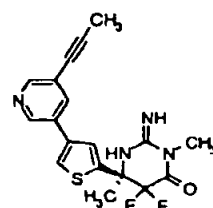
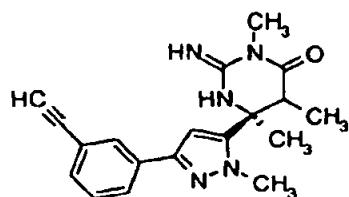
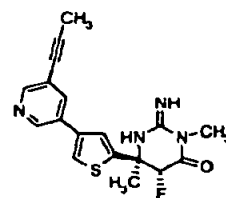
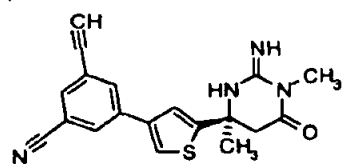
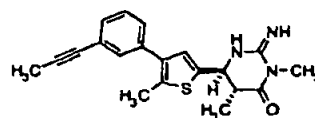
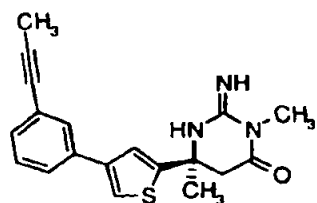
The following examples were prepared in a similar manner as the above example:



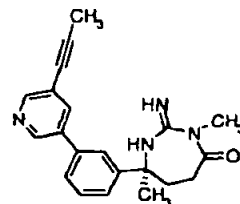
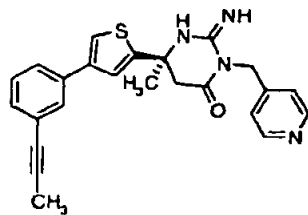
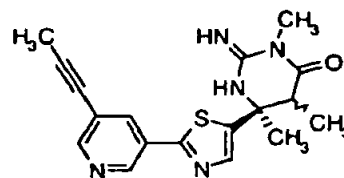
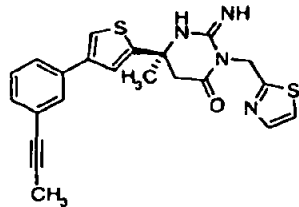
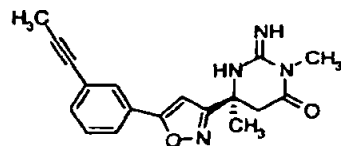
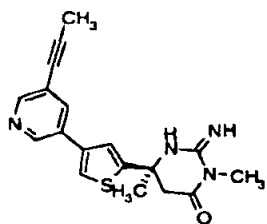
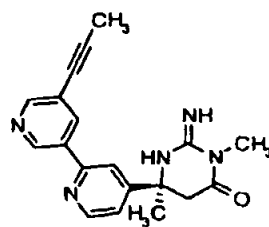
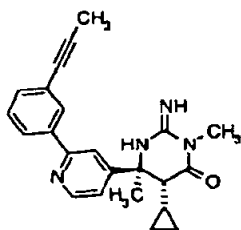
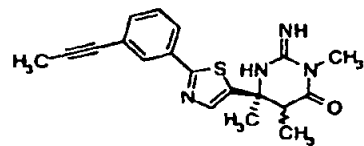
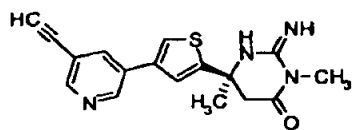
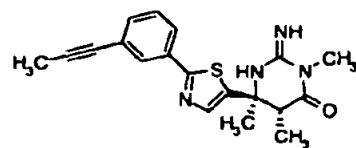
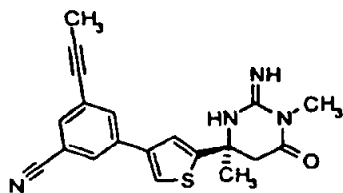


54

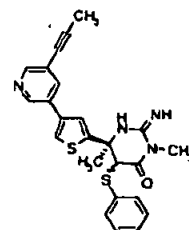
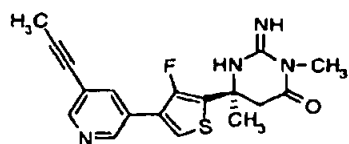
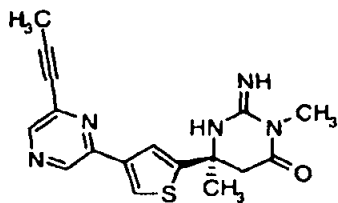
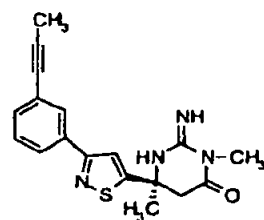
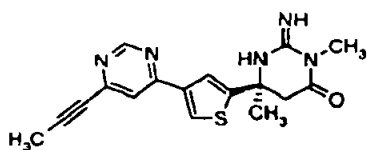
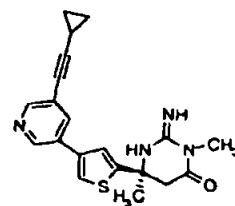
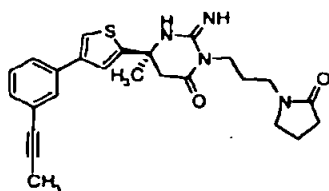
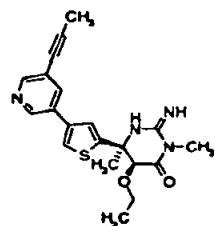
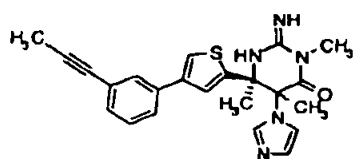
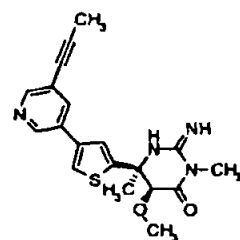
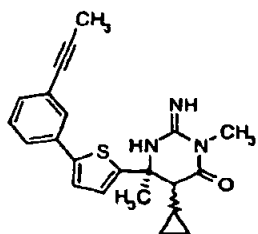
- 43 -



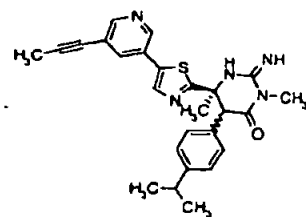
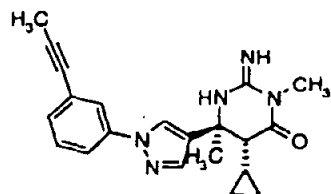
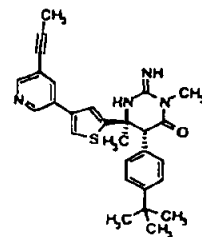
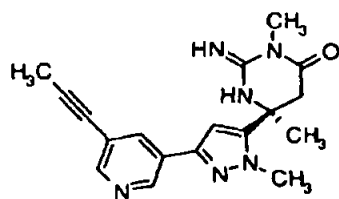
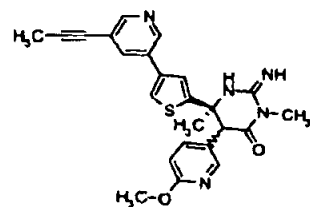
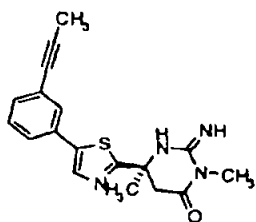
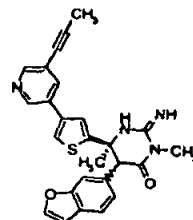
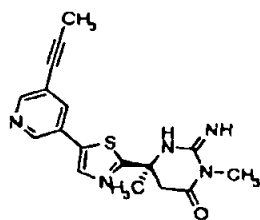
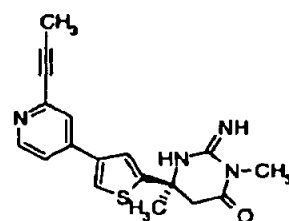
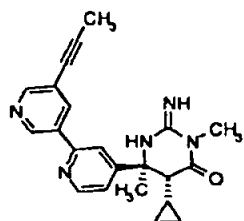
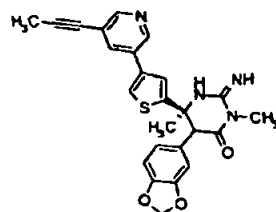
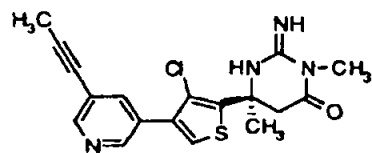
- 44 -



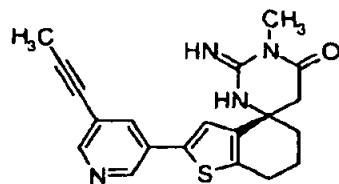
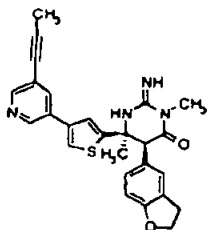
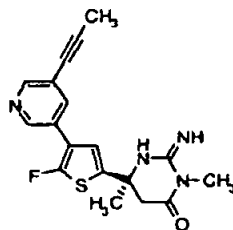
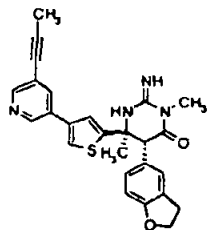
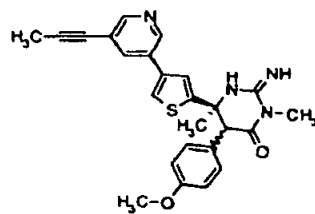
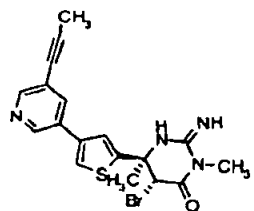
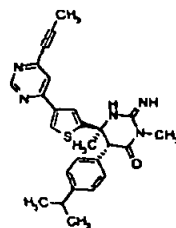
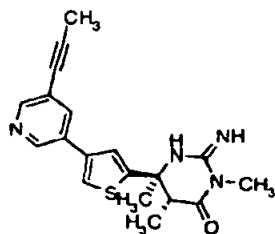
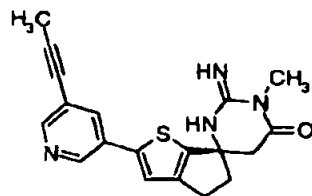
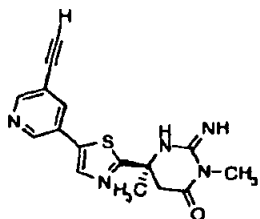
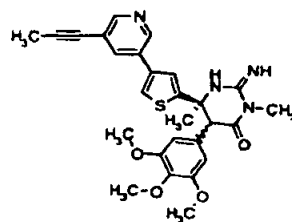
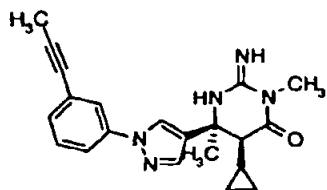
- 45 -



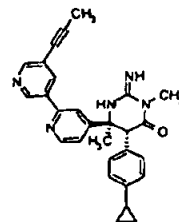
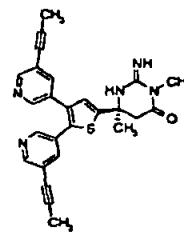
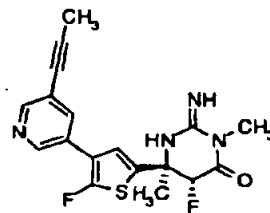
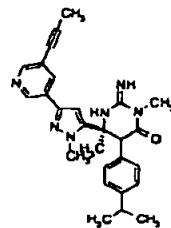
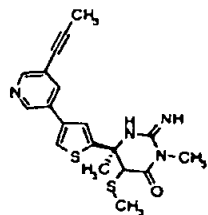
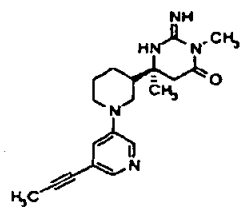
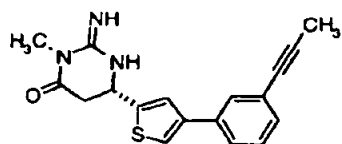
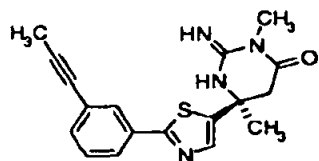
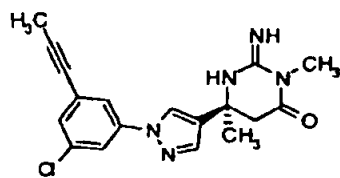
- 46 -



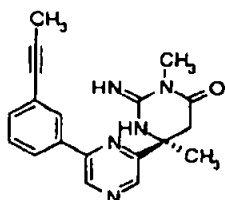
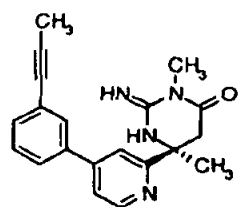
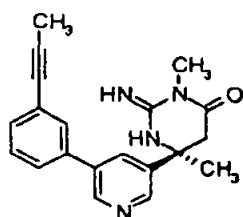
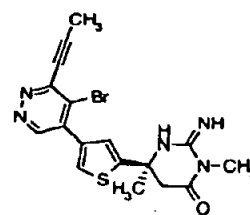
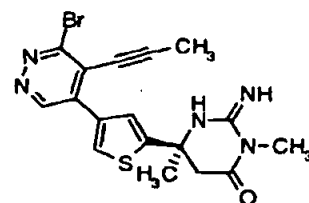
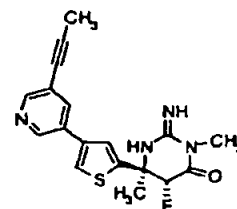
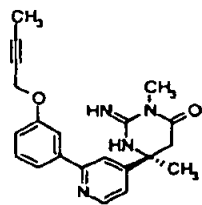
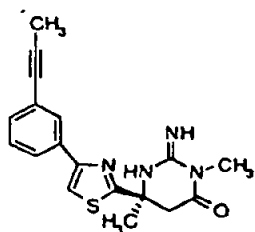
- 47 -



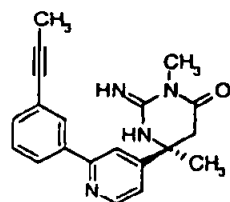
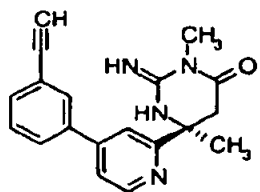
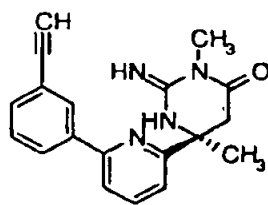
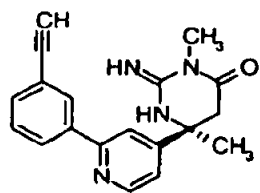
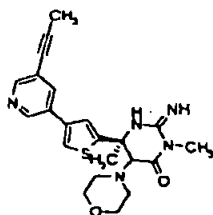
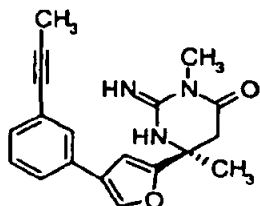
- 48 -



- 49 -



- 50 -



- 51 -

Human Cathepsin D FRET assay.

The substrate used below has been described (Y.Yasuda et al., J. Biochem. , 125, 1137 (1999)). Substrate and enzyme are commercially available.

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

Reagents

Na-Acetate pH 5

15 1% Brij-35 from 10% stock (Calbiochem)

DMSO

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

Peptide substrate(Km=4 μ M) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-

20 Arg-NH₂ Bachem Cat # M-2455

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

Nunc 384 well black plates

Final Assay buffer conditions

25 100 mM Na Acetate pH 5.0

0.02% Brij-35

1% DMSO

Compound can be diluted to 3x final concentration in assay buffer containing 3%
30 DMSO. 10 μ l of compound will be added to 10 μ l of 2.25 nM enzyme (3x) diluted in assay buffer without DMSO, mixed briefly, spun, and can be incubated at 37° C for 30 mins. 3x substrate (7.5 μ M) is prepared in 1x assay buffer without DMSO. 10 μ l of substrate will be added to each well mixed and spun briefly to initiate the reaction.

- 52 -

Assay plates can be incubated at 37 C for 45 mins and read on 384 compatible fluorescence plate reader using a 328 nm Ex and 393 nm Em.

BACE-1 Cloning, Protein Expression and Purification.

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

 Proteins, can be eluted from the Q-sepharose column with Buffer B (20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl). The protein peaks from the Q-sepharose column are pooled and loaded onto a Ni-NTA agarose column. The Ni-NTA column can be
25 then washed with Buffer C (20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl). Bound proteins are then eluted with Buffer D (Buffer C+250 mM imidazole). Peak protein fractions as determined by the Bradford Assay (Biorad, CA) are concentrated using a Centricon 30 concentrator (Millipore). sBACE1 purity is estimated to be ~90% as assessed by SDS-PAGE and Commassie Blue staining. N-terminal sequencing indicates that
30 greater than 90% of the purified sBACE1 contained the prodomain; hence this protein is referred to as sproBACE1.

Peptide Hydrolysis Assay.

- 53 -

The inhibitor, 25 nM EuK-biotin labeled APPsw substrate (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotin; CIS-Bio International, France), 5 μ M unlabeled APPsw peptide (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), 7 nM sproBACE1, 20 mM PIPES pH 5.0, 0.1%Brij-35 (protein grade, Calbiochem, San Diego, CA), and 10% glycerol are preincubated for 30 min at 30° C. Reactions are initiated by addition of substrate in a 5 μ l aliquot resulting in a total volume of 25 μ l. After 3 hr at 30° C reactions are terminated by addition of an equal volume of 2x stop buffer containing 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.5 M KF, 0.001% Brij-35, 20 μ g/ml SA-XL665 (cross-linked allophycocyanin protein coupled to streptavidin; CIS-Bio International, France) (0.5 μ g/well). Plates are shaken briefly and spun at 1200xg for 10 seconds to pellet all liquid to the bottom of the plate before the incubation. HTRF measurements are made on a Packard Discovery® HTRF plate reader using 337 nm laser light to excite the sample followed by a 50 μ s delay and simultaneous measurements of both 620 nm and 665 nm emissions for 400 μ s.

IC₅₀ determinations for inhibitors, (*I*), are determined by measuring the percent change of the relative fluorescence at 665 nm divided by the relative fluorescence at 620 nm, (665/620 ratio), in the presence of varying concentrations of *I* and a fixed concentration of enzyme and substrate. Nonlinear regression analysis of this data can be performed using GraphPad Prism 3.0 software selecting four parameter logistic equation, that allows for a variable slope. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{Hill Slope}})$; *X* is the logarithm of concentration of *I*, *Y* is the percent change in ratio and *Y* starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

Human mature Renin enzyme assay:

Human Renin can be cloned from a human kidney cDNA library and C-terminally epitope-tagged with the V5-6His sequence into pCDNA3.1. pCND3.1-Renin-V5-6His is stably expressed in HEK293 cells and purified to >80% using standard Ni-Affinity chromatography. The prodomain of the recombinant human renin-V5-6His can be removed by limited proteolysis using immobilized TPCK-trypsin to give mature-human renin. Renin enzymatic activity can be monitored using a commercially available fluorescence resonance energy transfer (FRET) peptide substrate, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) in 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 100 mM NaCl, 0.1%Brij-35 and 5% DMSO buffer for 40 mins at 30 °Celsius in the presence or

- 54 -

absence of different concentrations of test compounds. Mature human Renin is present at approximately 200 nM. Inhibitory activity is defined as the percent decrease in renin induced fluorescence at the end of the 40 min incubation compared to vehicle controls and samples lacking enzyme.

5 In the aspect of the invention relating to a combination of at least one compound of formula I with at least one cholinesterase inhibitor, acetyl- and/or butyrylcholinesterase inhibitors can be used. Examples of cholinesterase inhibitors are tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, pyridostigmine and neostigmine, with tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine being preferred. Preferably,
10 these combinations are directed to the treatment of Alzheimer's Disease.

 In one aspect of the invention, a combination of at least one compound of formula I with at least one muscarinic m_1 agonist or m_2 antagonist can be used. Examples of m_1 agonists are known in the art. Examples of m_2 antagonists are also known in the art; in particular, m_2 antagonists are disclosed in US patents 5,883,096;
15 6,037,352; 5,889,006; 6,043,255; 5,952,349; 5,935,958; 6,066,636; 5,977,138; 6,294,554; 6,043,255; and 6,458,812; and in WO 03/031412, all of which are incorporated herein by reference.

 In other aspects of the invention relating to a combination of at least one compound of formula I and at least one other agent, for example a beta secretase
20 inhibitor; a gamma secretase inhibitor; an HMG-CoA reductase inhibitor such as atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin and rosuvastatin; non-steroidal anti-inflammatory agents such as, but not necessarily limited to ibuprofen, relafen or naproxen; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists such as memantine; anti-amyloid antibodies including humanized monoclonal antibodies; vitamin E;
25 nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; antibiotics such as doxycycline; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; GABA_A inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity. Preferably, these combinations are
30 directed to the treatment of Alzheimer's Disease.

 For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from

- 55 -

about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

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

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

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

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

Preferably the compound is administered orally.

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

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For

- 56 -

convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

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

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

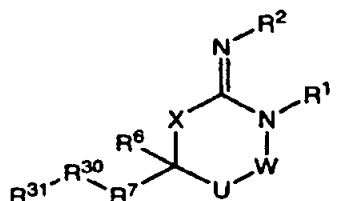
When separate pharmaceutical compositions of a compound of formula I and a cholinesterase inhibitor are to be administered, they can be provided in a kit comprising in a single package, one container comprising a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and a separate container comprising a cholinesterase inhibitor in a pharmaceutically acceptable carrier, with the compound of formula I and the cholinesterase inhibitor being present in amounts such that the combination is therapeutically effective. A kit is advantageous for administering a combination when, for example, the components must be administered at different time intervals or when they are in different dosage forms.

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

- 57 -

We claim:

1. A compound having the structural formula I



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

W is a bond, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, -N(R⁵)- or -C(=N(R⁵))-;

X is -O-, -N(R⁵)- or -C(R⁶)(R⁷)-;

U is a bond or -(C(R³)(R⁴))_b-, wherein b is 1 or 2;

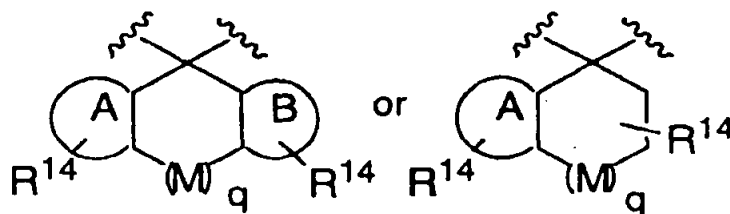
R¹, R² and R⁵ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, -OR¹⁵, -CN, -C(=NR¹¹)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -NO₂, -N=C(R⁸)₂ and -N(R¹¹)(R¹²), provided that R¹ and R⁵ are not both selected from -NO₂, -N=C(R⁸)₂ and -N(R¹¹)(R¹²);

R³, R⁴ and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl,

- 58 -

heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C(O)R}^8$,
 5 $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$,
 $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$,
 $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ and $-\text{C(=NOH)R}^8$;

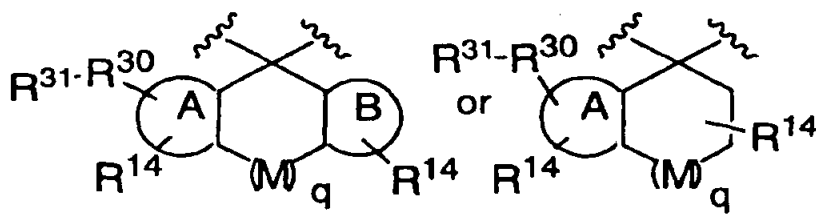
R^7 is independently selected from the group consisting of alkylene, arylalkylene, heteroarylalkylene, cycloalkylalkylene, heterocycloalkylalkylene,
 10 arylcycloalkylalkylene, heteroarylcycloalkylalkylene, arylheterocycloalkylalkylene, heteroarylheterocycloalkylalkylene, cycloalkylene, arylcycloalkylene, heteroarylcycloalkylene, heterocycloalkylene, arylheterocycloalkylene, heteroarylheterocycloalkylene, alkenylene, arylalkenylene, cycloalkenylene, arylcycloalkenylene, heteroarylcycloalkenylene, heterocycloalkenylene,
 15 arylheterocycloalkenylene, heteroarylheterocycloalkenylene, alkynylene, arylalkynylene, arylene, cycloalkylarylene, heterocycloalkylarylene, cycloalkenylarylene, heterocycloalkenylarylene, heteroarylene, cycloalkylheteroarylene, heterocycloalkylheteroarylene, cycloalkenylheteroarylene and heterocycloalkenylheteroarylene, wherein each of said R^7 groups is
 20 independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups; provided that when W is $-\text{O}-$ or $-\text{N(R}^5\text{)}-$, then R^3 and R^4 are not halo, $-\text{SH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, or $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$;
 or R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached, form
 25 a 3-7 membered cycloalkyl group optionally substituted by R^{14} or a 3-7 membered cycloalkylether optionally substituted by R^{14} ;
 or R^3 and R^4 together with the carbon to which they are attached, are combined to form multicyclic groups such as



- 59 -

wherein M is $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ or O, A and B are independently arylene or heteroarylene and q is 0, 1 or 2 provided that when q is 2, one M must be a carbon atom and when q is 2, M is optionally a double bond; and with the proviso that when R^3 and R^4 form said multicyclic groups; then adjacent R^3 and R^4 or R^6 and R^7 groups cannot be combined to form said multicyclic groups;

or R^6 and R^7 together with the carbon to which they are attached, are combined to form multicyclic groups such as



wherein M is $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ or O, A and B are independently arylene or heteroarylene and q is 0, 1 or 2 provided that when q is 2, one M must be a carbon atom and when q is 2, M is optionally a double bond; and with the proviso that when R^6 and R^7 form said multicyclic groups, then adjacent R^3 and R^4 or R^6 and R^7 cannot be combined to form said multicyclic groups;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ and $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl,

- 60 -

heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, and heterocycloalkenylheteroaryl;

R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl and $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ and $-CN$;

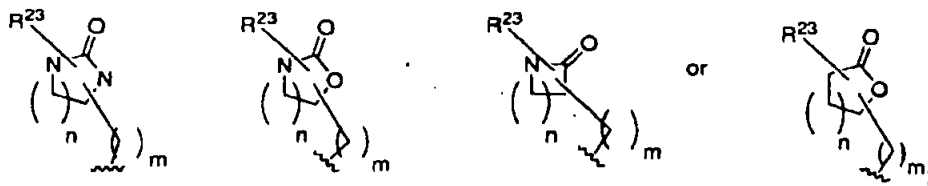
R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,

- 61 -

cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶,
 5 -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶,
 -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷) and -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 10 arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 15 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, R¹⁸-alkyl, R¹⁸-arylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkyl, R¹⁸-cycloalkylalkyl, R¹⁸-heterocycloalkylalkyl, R¹⁸-arylalkylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkylalkyl, R¹⁸-arylalkylalkyl,
 20 R¹⁸-heteroarylalkylalkyl, R¹⁸-cycloalkyl, R¹⁸-arylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkyl, R¹⁸-arylalkyl, R¹⁸-heteroarylalkyl, R¹⁸-alkenyl, R¹⁸-arylalkenyl, R¹⁸-cycloalkenyl, R¹⁸-arylalkenyl, R¹⁸-heteroarylalkenyl, R¹⁸-heterocycloalkenyl, R¹⁸-arylalkenyl, R¹⁸-heteroarylalkenyl, R¹⁸-alkynyl, R¹⁸-arylalkynyl, R¹⁸-aryl, R¹⁸-cycloalkylaryl, R¹⁸-heterocycloalkylaryl, R¹⁸-cycloalkenylaryl, R¹⁸-heterocycloalkenylaryl, R¹⁸-heteroaryl, R¹⁸-cycloalkylheteroaryl, R¹⁸-heterocycloalkylheteroaryl, R¹⁸-cycloalkenylheteroaryl, and R¹⁸-heterocycloalkenylheteroaryl; or

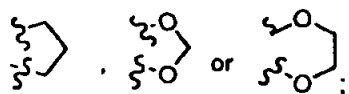
R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are



- 62 -

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

- R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 5 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl,
 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 10 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl,
 heterocycloalkenylheteroaryl, $-NO_2$, halo, HO-alkoxyalkyl, $-CF_3$, $-CN$, alkyl-CN,
 $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alkyl)_2$,
 $-C(O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(O)N(alkyl)(heteroaryl)$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$,
 $-S(O)NH(alkyl)$, $-S(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-S(O)NH(aryl)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$,
 15 $-S(O)_2NH(heterocycloalkyl)$, $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N(alkyl)(aryl)$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$,
 $-O-heterocycloalkyl$, $-O-cycloalkylalkyl$, $-O-heterocycloalkylalkyl$, $-NH_2$, $-NHR^{20}$,
 $-N(alkyl)_2$, $-N(arylalkyl)_2$, $-N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl)$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$,
 $-NHC(O)NH(alkyl)$, $-NHC(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-N(alkyl)C(O)NH(alkyl)$,
 $-N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(alkyl)$,
 20 $-NHS(O)_2N(alkyl)(alkyl)$, $-N(alkyl)S(O)_2NH(alkyl)$ and $-N(alkyl)S(O)_2N(alkyl)(alkyl)$;
 or two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form



- R^{19} is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 25 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl,
 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 30 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or
 heterocycloalkenylheteroaryl;

- 63 -

R^{20} is halo substituted aryl, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl,

and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl groups in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting

alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -C(=NR¹¹)R¹⁵, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),

- 64 -

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

- and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or heterocycloalkenylheteroaryl groups in R²¹ are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -C(=NR¹¹)R¹⁵, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵;

- R²³ is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl,

- 65 -

arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl,
 heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴,
 5 -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵),
 -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alkyl-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵,
 -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵,
 -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶),
 -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ and
 10 -S(O)₂R²⁴; and wherein each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl,
 arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl,
 heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl,
 alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl,
 15 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl,
 arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl,
 heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl,
 cycloalkenylheteroaryl and heterocycloalkenylheteroaryl groups in R²³ are
 independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²⁷ groups independently
 20 selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl,
 arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl,
 heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl,
 alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl,
 25 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl,
 arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl,
 heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl,
 cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR²⁴,
 -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, alkyl-C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵),
 30 -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵),
 -alkyl-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵,
 -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶),
 -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶),
 -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ and -S(O)₂R²⁴;

- 66 -

R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroaryl(cycloalkylalkyl), arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl(cycloalkyl), heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl(cycloalkenyl), heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, R^{27} -alkyl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroarylalkyl, R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkylalkyl, R^{27} -aryl(cycloalkylalkyl), R^{27} -heteroaryl(cycloalkylalkyl), R^{27} -arylheterocycloalkylalkyl, R^{27} -heteroarylheterocycloalkylalkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -aryl(cycloalkyl), R^{27} -heteroaryl(cycloalkyl), R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -arylheterocycloalkyl, R^{27} -heteroarylheterocycloalkyl, R^{27} -alkenyl, R^{27} -arylalkenyl, R^{27} -cycloalkenyl, R^{27} -aryl(cycloalkenyl), R^{27} -heteroaryl(cycloalkenyl), R^{27} -heterocycloalkenyl, R^{27} -arylheterocycloalkenyl, R^{27} -heteroarylheterocycloalkenyl, R^{27} -alkynyl, R^{27} -arylalkynyl, R^{27} -aryl, R^{27} -cycloalkylaryl, R^{27} -heterocycloalkylaryl, R^{27} -cycloalkenylaryl, R^{27} -heterocycloalkenylaryl, R^{27} -heteroaryl, R^{27} -cycloalkylheteroaryl, R^{27} -heterocycloalkylheteroaryl, R^{27} -cycloalkenylheteroaryl and R^{27} -heterocycloalkenylheteroaryl;

R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroaryl(cycloalkylalkyl), arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl(cycloalkyl), heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl(cycloalkenyl), heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl, heterocycloalkenylheteroaryl, $-NO_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, alkyl-CN, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alkyl)_2$, $-C(O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(O)N(alkyl)(heteroaryl)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alkyl)$, $-S(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-S(O)NH(aryl)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(aryl)$,

- 67 -

-S(O)₂NH(heterocycloalkyl), -S(O)₂N(alkyl)₂, -S(O)₂N(alkyl)(aryl), -OH, -OR²⁹,
 -O-heterocycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocycloalkylalkyl, -NH₂, -NHR²⁹,
 -N(alkyl)₂, -N(arylalkyl)₂, -N(arylalkyl)(heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂,
 -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl),
 5 -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alkyl),
 -NHS(O)₂N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)₂NH(alkyl) and -N(alkyl)S(O)₂N(alkyl)(alkyl);

R²⁸ is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl,
 10 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl,
 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or
 15 heterocycloalkenylheteroaryl;

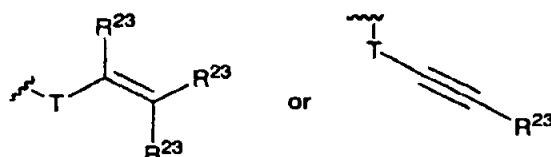
R²⁹ is alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 20 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl,
 arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl,
 heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylheteroaryl or
 heterocycloalkenylheteroaryl;

R³⁰ is independently selected from the group consisting of alkylene,
 arylalkylene, heteroarylalkylene, cycloalkylalkylene, heterocycloalkylalkylene,
 arylcycloalkylalkylene, heteroarylalkylalkylene, arylheterocycloalkylalkylene,
 heteroarylheterocycloalkylalkylene, cycloalkylene, arylcycloalkylene,
 heteroarylalkylene, heterocycloalkylene, arylheterocycloalkylene,
 25 heteroarylheterocycloalkylene, alkenylene, arylalkenylene, cycloalkenylene,
 arylcycloalkenylene, heteroarylalkenylene, heterocycloalkenylene,
 arylheterocycloalkenylene, heteroarylheterocycloalkenylene, alkynylene,
 arylalkynylene, arylene, cycloalkylarylene, heterocycloalkylarylene,
 cycloalkenylarylene, heterocycloalkenylarylene, heteroarylene,
 30

- 68 -

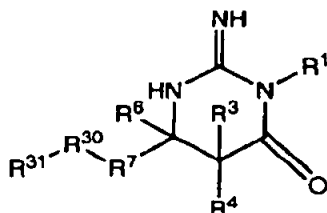
cycloalkylheteroarylene, heterocycloalkylheteroarylene, cycloalkenylheteroarylene and heterocycloalkenylheteroarylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups; and

5 R^{31} is



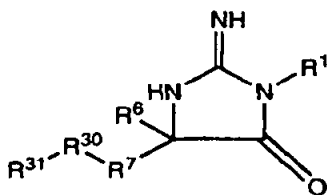
wherein T is a bond, $-O-((C(R^{23})(R^{23}))_n-$, $-S-((C(R^{23})(R^{23}))_n-$, $-N-((C(R^{23})(R^{23}))_n-$ or $-((C(R^{23})(R^{23}))_n-$.

10 2. A compound of claim 1 having the following structure



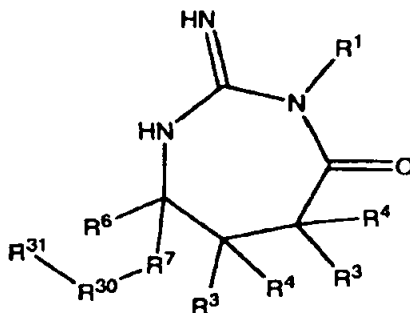
3. A compound of claim 1 having the following structure

15



4. A compound of claim 1 having the following structure

- 69 -



5. A compound of claim 1 wherein R¹ is H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl or cycloalkyl.

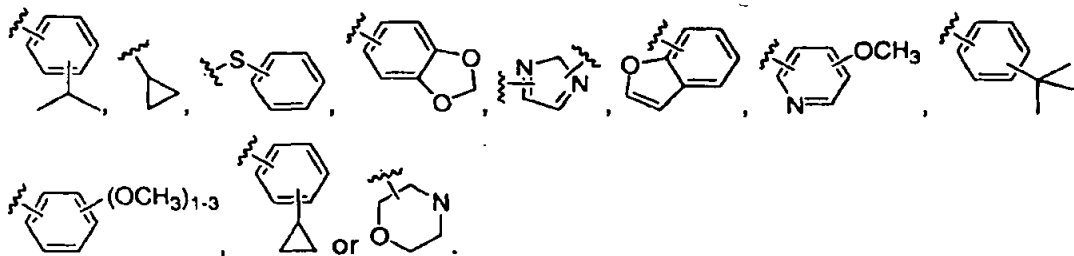
5

6. A compound of claim 1 wherein R² is H.

7. A compound of claim 1 wherein R³ is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R²¹ groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R²¹ groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, -OR⁹, cycloalkyl, or -SR¹⁹.

10

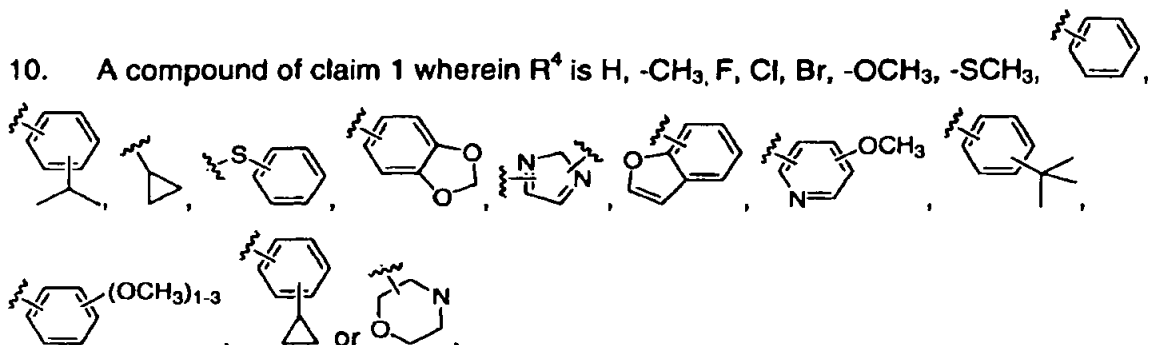
8. A compound of claim 1 wherein R³ is H, -CH₃, F, Cl, Br, -OCH₃, -SCH₃, ,



15

9. A compound of claim 1 wherein R⁴ is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R²¹ groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R²¹ groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, -OR⁹, cycloalkyl, or -SR¹⁹.

- 70 -



11. A compound of claim 1 wherein W is $-\text{C}(\text{O})-$.

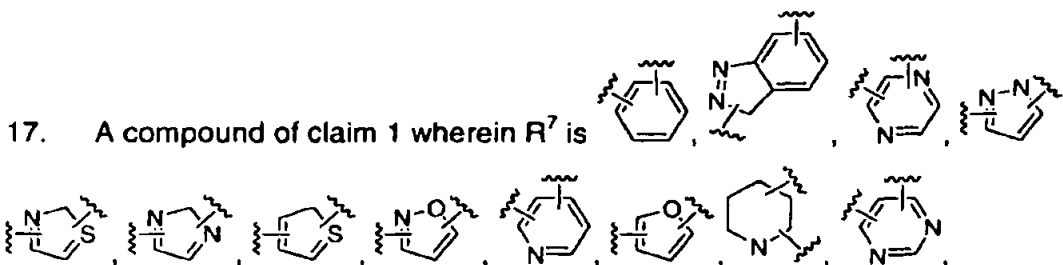
12. A compound of claim 1 wherein X is $-\text{N}(\text{R}^5)-$.

13. A compound of claim 12 wherein R^5 is H.

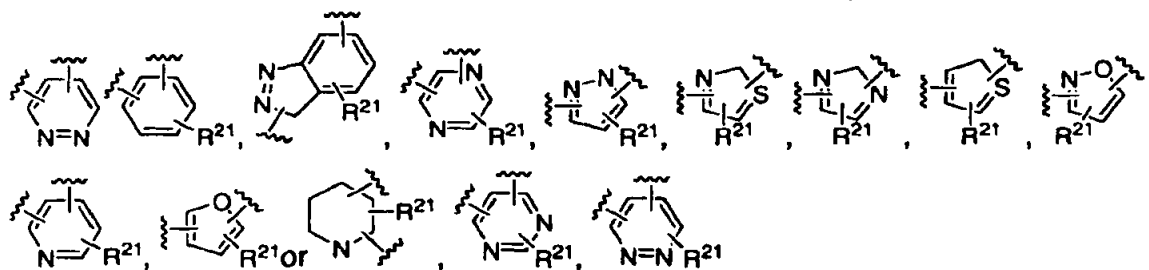
14. A compound of claim 1 wherein R^6 is H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl.

15. A compound of claim 1 wherein R^6 is $-\text{CH}_3$ or .

16. A compound of claim 1 wherein R^7 is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^7 groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups.



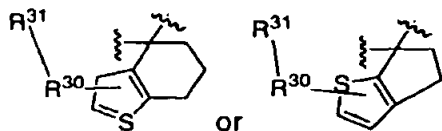
- 71 -



and

 R^{21} is -CN, -NO₂, NH₂, -CH₃ or halo.

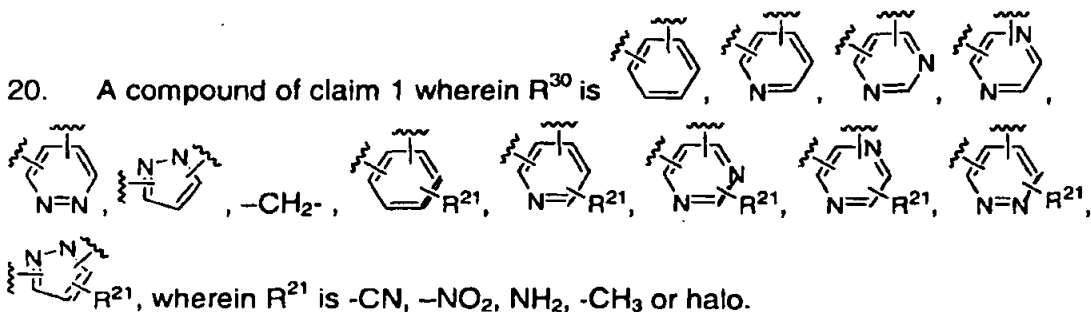
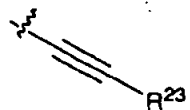
5

18. A compound of claim 1 wherein R^6 and R^7 are combined to form

10

19. A compound of claim 1 wherein R^{30} is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups.

15

21. A compound of claim 1 wherein T is a bond or -CH₂-.22. A compound of claim 1 wherein R^{31} is

20

- 72 -

23. A compound of claim 1 wherein R^{23} is H, alkyl, alkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl substituted with 1 to 5 R^{27} groups, aryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups or heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{27} groups.

5 24. A compound of claim 1 wherein

W is $-\text{C}(\text{O})-$;

X is $-\text{N}(\text{R}^5)-$;

R^1 is H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl or cycloalkyl;

10 R^2 is H;

R^5 is H;

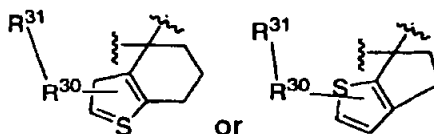
R^3 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-\text{OR}^9$, cycloalkyl, or $-\text{SR}^{19}$;

15 R^4 is H, alkyl, aryl, aryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, heteroaryl, heteroaryl substituted with 1 to 5 R^{21} groups, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halo, $-\text{OR}^9$, cycloalkyl, or $-\text{SR}^{19}$;

R^6 is H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl;

R^7 is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene,

20 wherein each of said R^7 groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups;

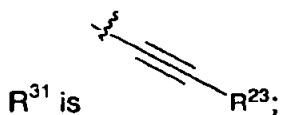


or R^6 and R^7 are combined to form

R^{30} is arylene, heteroarylene, cycloalkylene, heterocycloalkylene or alkylene, wherein each of said R^{30} groups is independently unsubstituted or substituted at 1 to 3 hydrogens by 1 to 3 R^{21} groups;

25

T is a bond or $-\text{CH}_2-$;

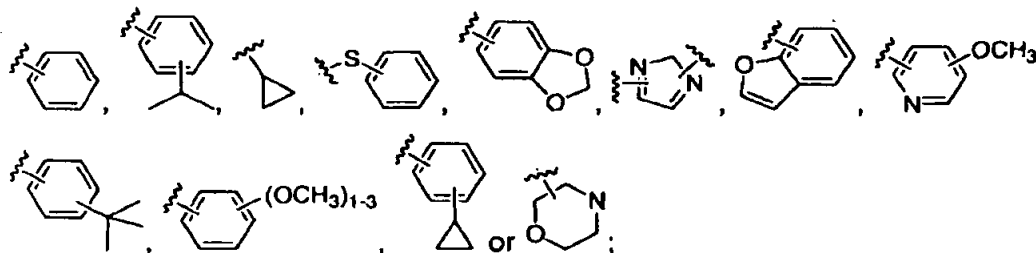


and

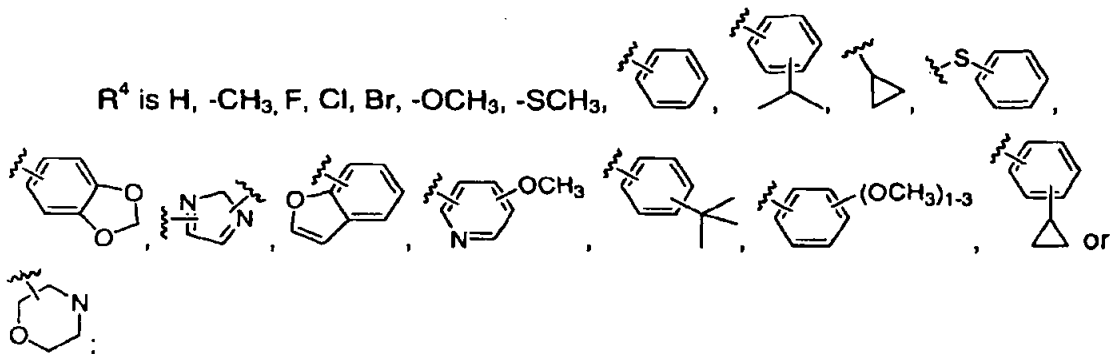
- 73 -

R²³ is H, alkyl, alkyl substituted with 1 to 5 R²⁷ groups, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl substituted with 1 to 5 R²⁷ groups, aryl substituted with 1 to 5 R²⁷ groups or heteroaryl substituted with 1 to 5 R²⁷ groups.

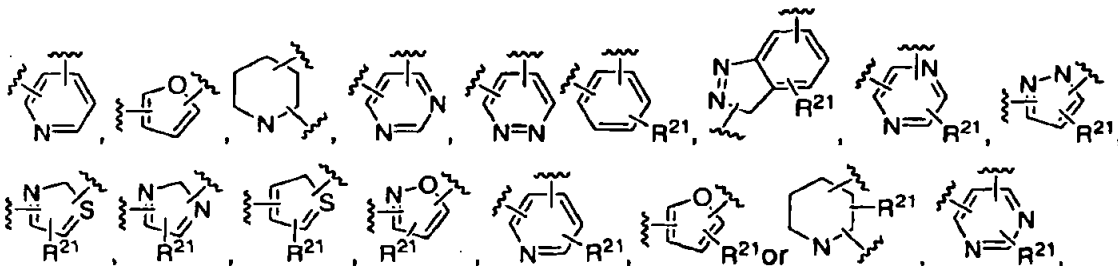
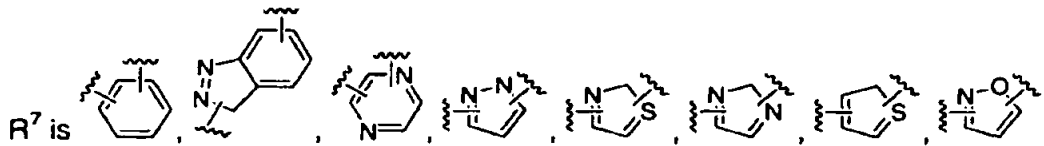
5 25. A compound of claim 24 wherein R³ is H, -CH₃, F, Cl, Br, -OCH₃, -SCH₃,



R^4 is H, $-CH_3$, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-SCH_3$,

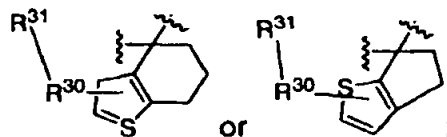


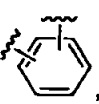
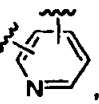
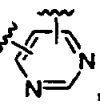
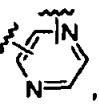
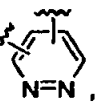
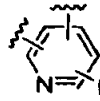
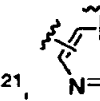
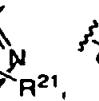
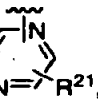
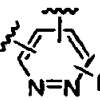
R^6 is $-\text{CH}_3$ or $\triangle$;



15 $\text{N}=\text{N}-\text{R}^{21}$, wherein R^{21} is -CN, -NO₂, NH₂, -CH₃ or halo;

- 74 -

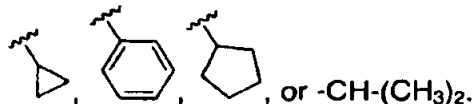
or R⁶ and R⁷ are combined to form

R³⁰ is , , , , , , -CH₂-, , , , , , , wherein R²¹ is -CN, -NO₂,

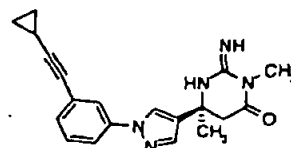
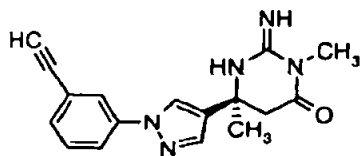
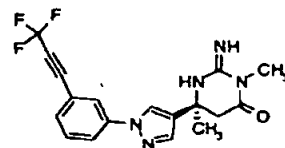
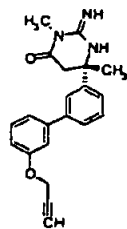
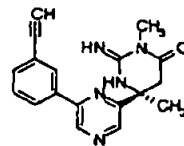
5 NH₂, -CH₃ or halo;

and

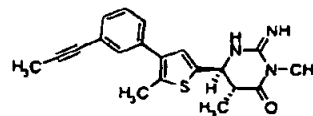
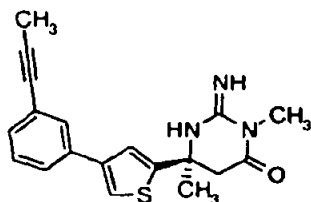
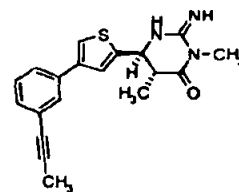
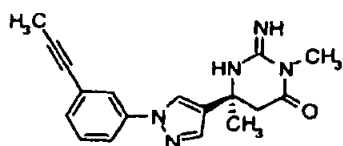
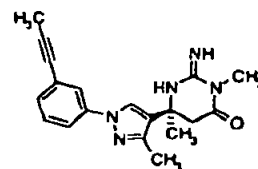
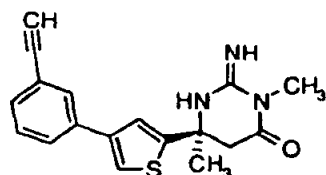
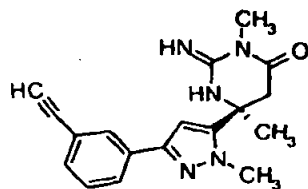
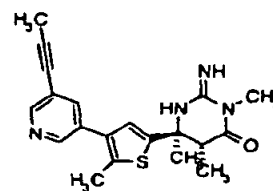
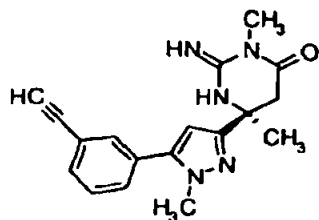
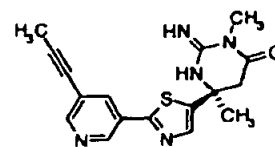
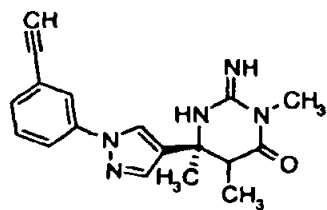
R²³ is H, -CH₃, -CF₃, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-(CH)₂-(CH₃)₂,



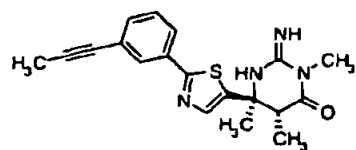
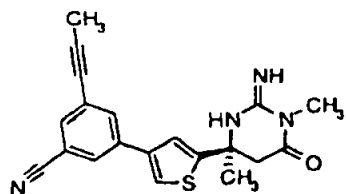
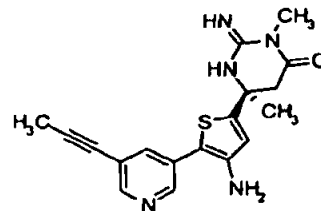
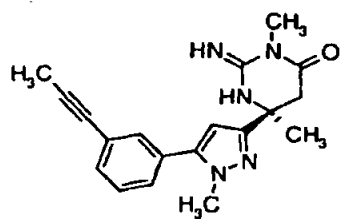
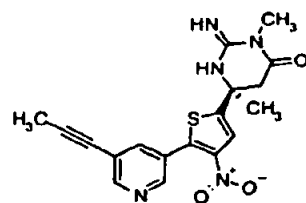
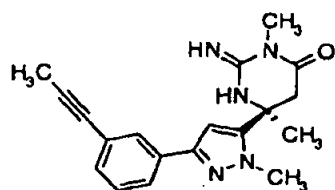
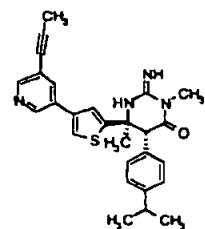
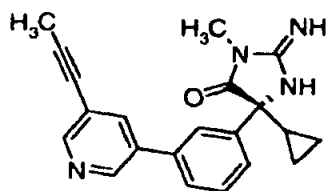
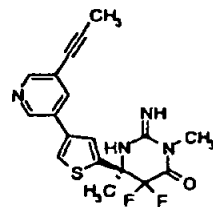
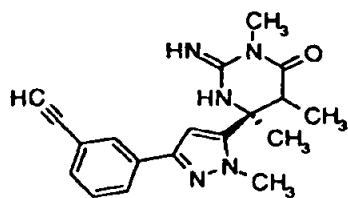
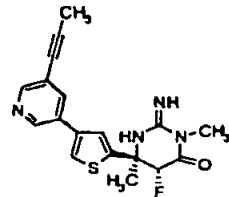
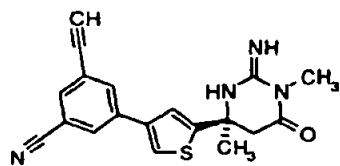
10 26. A compound selected from the group consisting of:



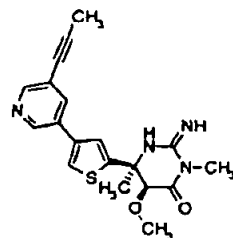
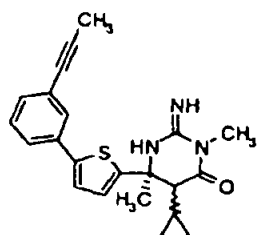
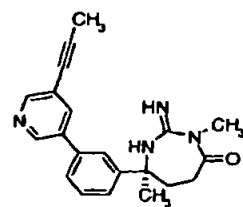
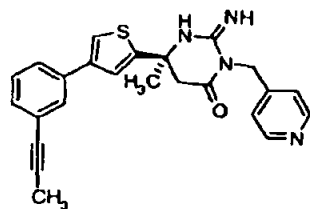
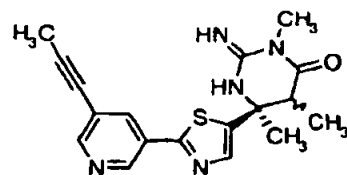
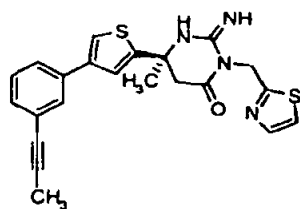
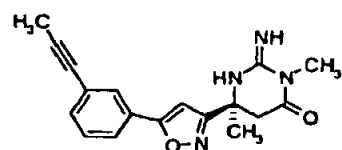
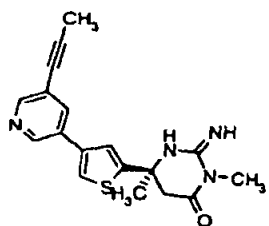
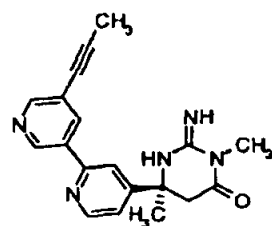
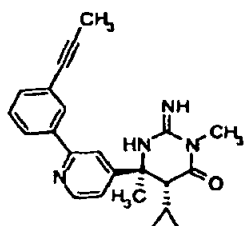
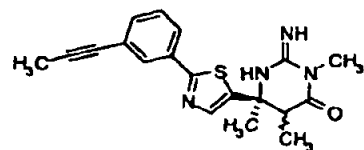
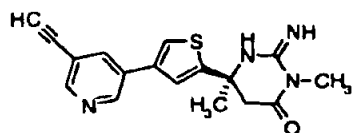
- 75 -



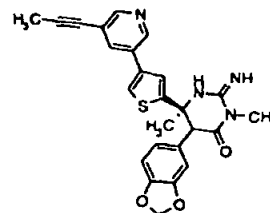
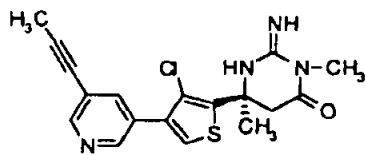
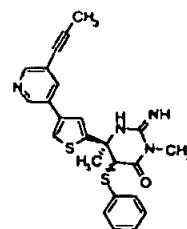
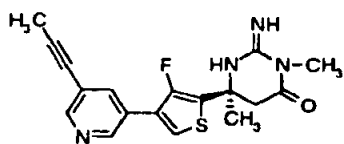
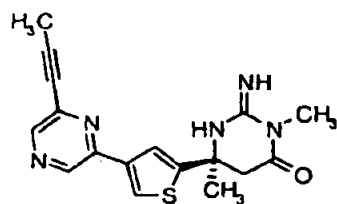
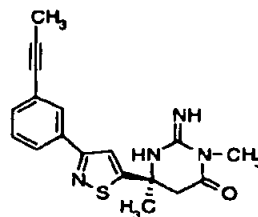
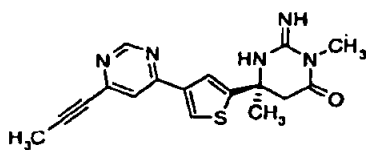
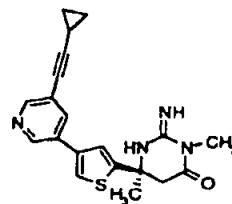
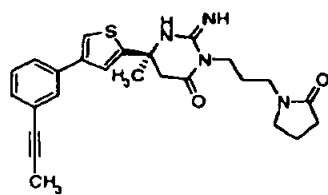
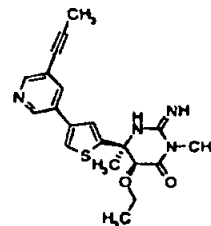
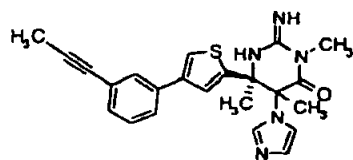
- 76 -



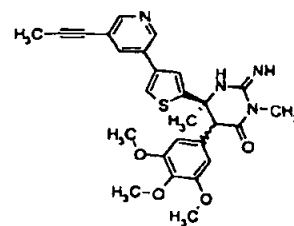
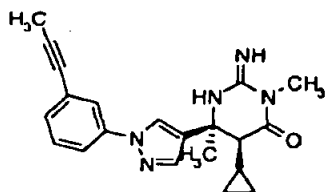
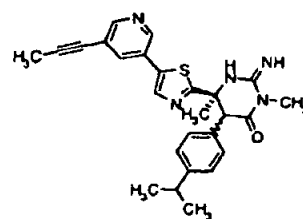
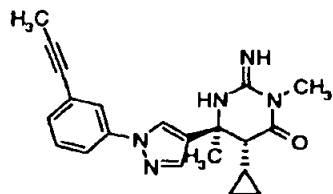
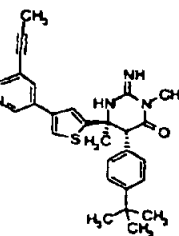
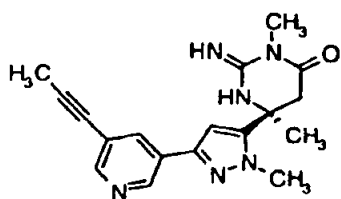
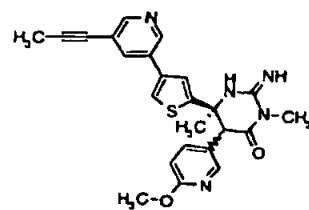
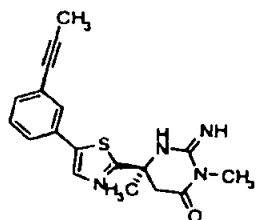
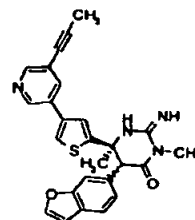
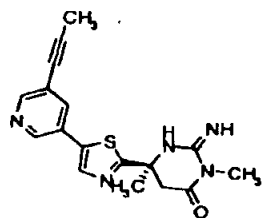
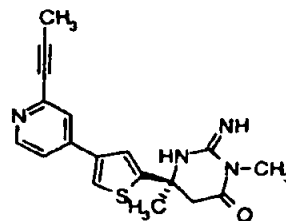
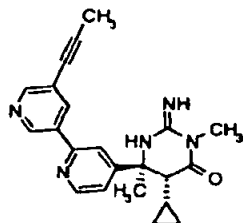
- 77 -



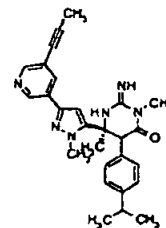
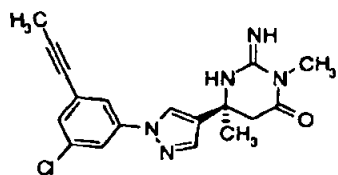
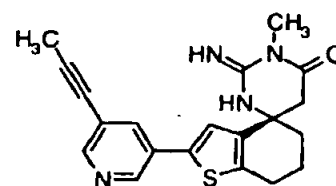
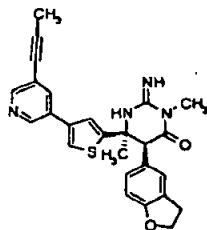
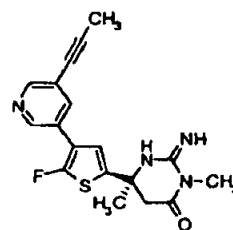
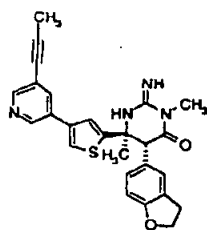
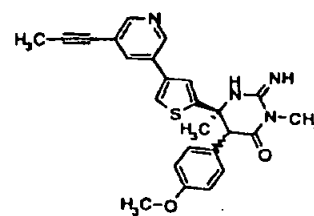
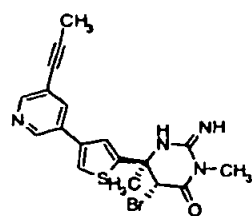
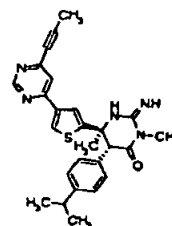
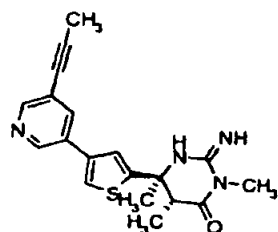
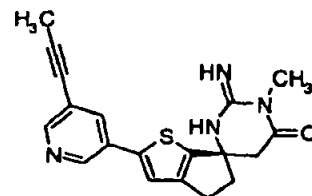
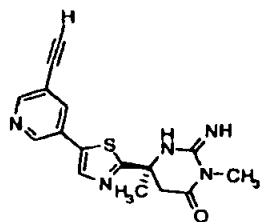
- 78 -



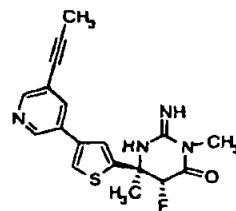
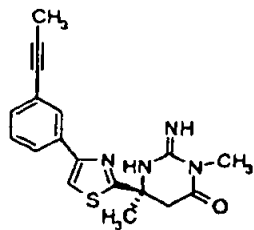
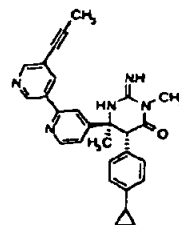
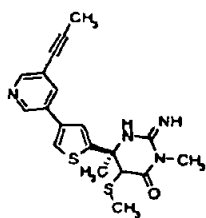
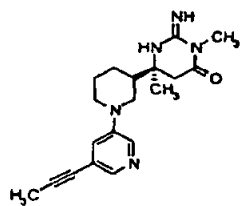
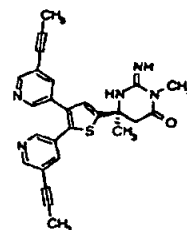
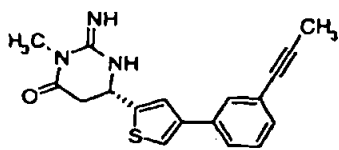
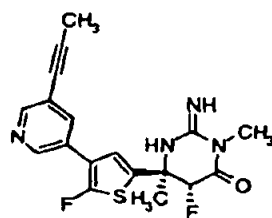
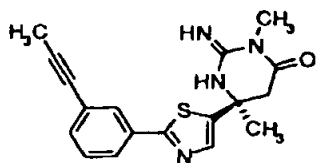
- 79 -



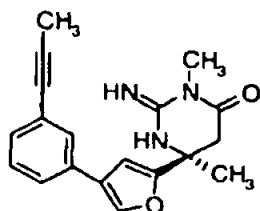
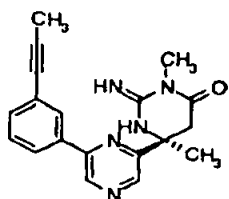
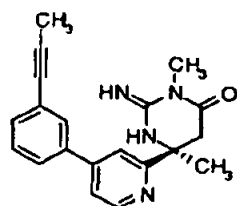
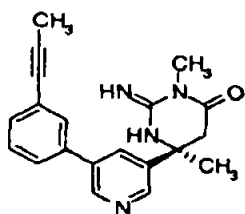
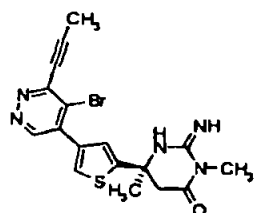
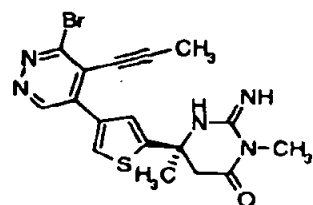
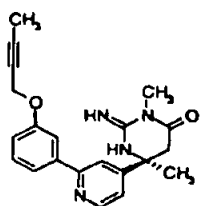
- 80 -



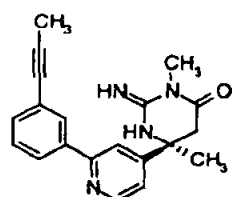
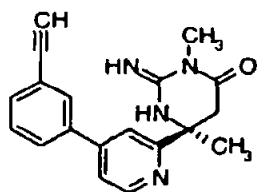
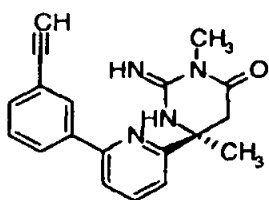
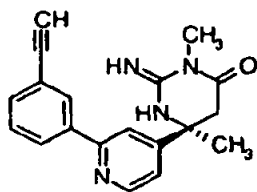
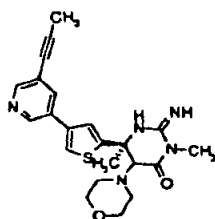
- 81 -



- 82 -



- 83 -



27. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically effective carrier.
- 5 28. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 26 and a pharmaceutically effective carrier.

- 84 -

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

5 30. A method of inhibiting aspartyl protease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 26.

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

15 32. The method of claim 31 wherein a cognitive or neurodegenerative disease is treated.

33. The method of claim 32 wherein Alzheimer's Disease is treated.

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

25 35. The method of claim 34 wherein a cognitive or neurodegenerative disease is treated.

36. The method of claim 35 wherein Alzheimer's Disease is treated.

30 37. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, and an effective amount of a cholinesterase inhibitor or a muscarinic m_1 agonist or m_2 antagonist in a pharmaceutically effective carrier.

98

- 85 -

38. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 26, and an effective amount of a cholinesterase inhibitor or a muscarinic m_1 agonist or m_2 antagonist in a pharmaceutically effective carrier.
- 5 39. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1 in combination with an effective amount of a cholinesterase inhibitor.
- 10 40. The method of claim 39 wherein Alzheimer's Disease is treated.
41. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 26 in combination with an effective amount of a cholinesterase
15 inhibitor.
42. The method of claim 41 wherein Alzheimer's Disease is treated.
43. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising
20 administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1 in combination with an effective amount of a gamma secretase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor or non-steroidal anti-inflammatory agent.
44. The method of claim 43 wherein said HMG-CoA reductase inhibitor is
25 atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin or rosuvastatin.
45. The method of claim 44 wherein Alzheimer's Disease is treated.
46. The method of claim 43 wherein said non-steroidal anti-inflammatory agent is
30 ibuprofen, relafen or naproxen.
47. The method of claim 46 wherein Alzheimer's Disease is treated.

- 86 -

48. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 26 in combination with an effective amount of a gamma secretase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor or non-steroidal anti-inflammatory agent.

5

49. The method of claim 48 wherein said HMG-CoA reductase inhibitor is atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin or rosuvastatin.

50 The method of claim 49 wherein Alzheimer's Disease is treated.

10

51. The method of claim 48 wherein said non-steroidal anti-inflammatory agent is ibuprofen, relafen or naproxen.

52. The method of claim 51 wherein Alzheimer's Disease is treated.

15

53. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, and an effective amount of a gamma secretase inhibitor; an HMG-CoA reductase inhibitor or a non-steroidal anti-inflammatory agent.

20 54. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 26, and an effective amount of a gamma secretase inhibitor; an HMG-CoA reductase inhibitor or a non-steroidal anti-inflammatory agent.

25 55. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of at least one compound of claim 1 in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of a cholinesterase inhibitor, muscarinic m₁ agonist or m₂ antagonist, gamma secretase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor and non-steroidal anti-inflammatory agent.

30

56. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of at least one compound of claim 26 in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of a cholinesterase inhibitor,

INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE ASPARTIL-PROTEASA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a inhibidores de la aspartil-proteasa, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, su utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y su utilización como inhibidores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoicas.

ANTECEDENTES

Existen numerosas proteasas aspárticas conocidas hasta la fecha, incluyendo pepsina A y C, renina, BACE, BACE 2, Napsina A, y catepsina D, las cuales han sido implicadas en condiciones patológicas. El rol del sistema de renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la presión sanguínea y el electrolito de fluido ha sido bien establecido (Oparilo, S, et. al. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). El octapéptido Angiotensina-II, un potente vasoconstrictor y estimulador para la liberación de aldosterona adrenal, se procesó a partir del decapeptido precursor Angiotensina-I, el cual a su vez es procesado a partir de angiotensinógeno mediante la enzima renina. La angiotensina-II también se sabe que interviene en el crecimiento de células de la musculatura lisa vascular, inflamación, generación de especies de oxígeno reactivas y trombosis e influye en la aterogénesis y el daño vascular. Clínicamente, el beneficio de interrupción de la generación de angiotensina-II a través del antagonismo de la conversión de la angiotensina-I es bien sabido y existen una cantidad de fármacos inhibidores de ACE en el mercado. El bloqueo de la conversión más temprana de angiotensinógeno a angiotensina-I, es decir, la inhibición de la enzima renina, se espera que tenga efectos similares aunque no idénticos. Puesto que la renina es una aspartil-proteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se cree

que habrían menos efectos adversos frecuentes para controlar la presión sanguínea elevada y síntomas relacionados regulados por angiotensina-II a través de su inhibición.

Otra proteasa, Catepsina-D, está involucrada en la biogénesis lisosomal y el direccionamiento de proteínas, y también puede estar involucrada en el procesamiento de antígenos y en la presentación de fragmentos peptídicos. Se la ha vinculado con numerosas enfermedades que incluyen, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de tejidos conectivos, distrofia muscular y cáncer de mama.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que es en última instancia. La progresión de la enfermedad se asocia con la pérdida gradual de la función cognitiva relacionada con la memoria, el razonamiento, la orientación y el juicio. Los cambios en el comportamiento incluyendo la confusión, la depresión y la agresión también se manifiestan como los progresos de la enfermedad. La disfunción cognitiva y del comportamiento se cree que es el resultado de la función neuronal alterada y la pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza cerebral. Los tratamientos de la EA actualmente disponibles son paliativos, y si bien mejoran los trastornos cognitivos y del comportamiento, los mismos no evitan el progreso de la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad médica sin cubrir de brindar tratamientos para la EA que detengan el progreso de la enfermedad.

Los rasgos característicos patológicos de la EA son la deposición de placas β -amiloides ($A\beta$) extracelulares y enmarañamientos neurofibrilares intracelulares compuestos por la proteína anormalmente fosforilada tau. Los individuos con EA exhiben depósitos de $A\beta$ característicos, en regiones del cerebro que se sabe que son importantes para la memoria y la cognición. Se cree que $A\beta$ es el agente causante fundamental de la pérdida de células neuronales y de la disfunción que

está asociada con un deterioro cognitivo y conductual. Las placas amiloides consisten predominantemente en péptidos A β compuestos por 40 – 42 residuos aminoácidos, los cuales son derivados del procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP, siglas correspondientes a “amyloid precursor protein”). APP es procesada por múltiples actividades de proteasas distintas. Los péptidos A β son el resultado de la disociación de APP por β -secretasa en la posición correspondiente al término N de A β , y en el término C mediante la actividad de γ -secretasa. APP también es disociada por la actividad de α -secretasa dando como resultado el fragmento no amiloidogénico secretado conocido como APP soluble.

Una aspartil-proteasa conocida como BACE-1 ha sido identificada como la actividad de β -secretasa responsable de la disociación de APP en la posición correspondiente al término N de péptidos A β .

La evidencia bioquímica y genética acumulada respalda un rol central de A β en la etiología de la EA. Por ejemplo, A β ha demostrado ser tóxica para células neuronales in vitro y cuando se inyecta en cerebros de roedores. Adicionalmente, formas heredadas de la EA de comienzo temprano son conocidas en las cuales están presentes las mutaciones bien definidas de APP o las presenilinas. Estas mutaciones aumentan la producción de A β y son consideradas causantes de la EA.

Puesto que los péptidos A β son formados como resultado de la actividad de β -secretasa, la inhibición de BACE-1 debería inhibir la formación de péptidos A β . Por lo tanto, la inhibición de BACE-1 es un método terapéutico para el tratamiento de la EA y de otras enfermedades cognitivas y neurodegenerativas causadas por la deposición de placas A β .

El virus de inmunodeficiencia humano (VIH), es el agente causante del síndrome de deficiencia inmune adquirida (SIDA). Se ha demostrado clínicamente que compuestos tales como indinavir, ritonavir y saquinavir los cuales son

inhibidores de la aspartil-proteasa de VIH dan como resultado una reducción de la carga viral. Como tales, se esperaría que los compuestos descritos en esta memoria sean útiles para el tratamiento del SIDA. Tradicionalmente, un objetivo principal para los investigadores ha sido la proteasa de HIV-1, una aspartil-proteasa relacionada con renina.

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

Las plasmepsinas son enzimas aspartil-proteasa esenciales del parásito de la malaria. Los compuestos para la inhibición de aspartil-proteasas plasmepsinas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de la malaria. (Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al., Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates, Korean Journal of Parasitology (Junio 2004), 42(2) 61-6. Código de Boletín (Journal code): 9435800). Por añadidura, los compuestos utilizados para combatir las aspartil-proteasas plasmepsinas (por ej. I, II, IV y HAP), se han utilizado para eliminar parásitos de la malaria, por lo tanto, tratando a los pacientes que sufren de esa enfermedad.

Los compuestos que actúan como inhibidores de las aspartil-proteasas son descritos, por ejemplo, en la solicitud USSN 11/010.772, presentada el 13 de diciembre, 2004, incorporada a esta invención a modo de referencia.

WO/9304047, incorporada a esta memoria como referencia, describe compuestos que tienen un núcleo de quinazolin-2-(ti)ona. El documento menciona que los compuestos descritos en el mismo son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

La publicación estadounidense No. US 2005/0282826 A1, que se incorpora a esta memoria como referencia, describe difenilimidazopirimidina o -imidazolaminas, que se dice son útiles para el tratamiento terapéutico, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos β -amiloides elevados o niveles de β -amiloides elevados en un paciente. Las patologías mencionadas en la publicación incluyen la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

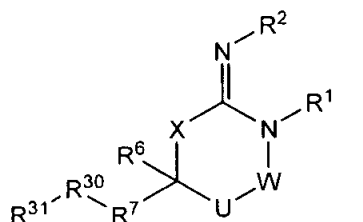
La publicación estadounidense No. US 2005/0282825 A1, incorporada a esta memoria como referencia, describe amino-5,5-difenilimidazolonas, las cuales se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos β -amiloides elevados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

Otras publicaciones que describen compuestos que son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer incluyen WO 2006/044492, que describe compuestos de espiropiperidina que se dice que son inhibidores de β -secretasa, y WO 2006/041404, que describe compuestos amino sustituido que se dice son útiles

para el tratamiento o profilaxis de las patologías relacionadas con Aβ. Ambas publicaciones mencionadas se incorporan a modo de referencia.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

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



o su estereoisómero, tautómero o sal o solvato aceptable para uso farmacéutico, donde

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

X es $-O-$, $-N(R^5)-$ or $-C(R^6)(R^7)-$;

U es un enlace o $-(C(R^3)(R^4))_b-$, donde b es 1 o 2;

R^1 , R^2 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(=NR^{11})R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, -

$C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^{11})(R^{12})$, siempre y cuando R^1 y R^5 no sean ambos seleccionados entre $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^{11})(R^{12})$; R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

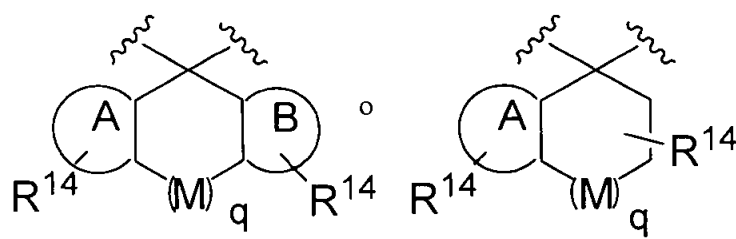
R^7 se selecciona independientemente del grupo formado por alquilenilo, arilalquilenilo, heteroarilalquilenilo, cicloalquilalquilenilo, heterocicloalquilalquilenilo, arilcicloalquilalquilenilo, heteroarilcicloalquilalquilenilo, arilheterocicloalquilalquilenilo, heteroarilheterocicloalquilalquilenilo, cicloalquilenilo, arilcicloalquilenilo, heteroarilcicloalquilenilo, heterocicloalquilenilo, arilheterocicloalquilenilo, heteroarilheterocicloalquilenilo, alquenilenilo, arilalquenilenilo, cicloalquenilenilo, arilcicloalquenilenilo, heteroarilcicloalquenilenilo, heterocicloalquenilenilo, arilheterocicloalquenilenilo, heteroarilheterocicloalquenilenilo, alquinilenilo, arilalquinilenilo, arilenilo, cicloalquilarilenilo, heterocicloalquilarilenilo, cicloalquenilarilenilo, heterocicloalquenilarilenilo, heteroarilenilo,

cicloalquilheteroarileno, heterocicloalquilheteroarileno, cicloalquenilheteroarileno y heterocicloalquenilheteroarileno, donde cada uno de dichos grupos R^7 está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;

con la condición de que cuando W sea $-O-$ o $-N(R^5)-$, entonces R^3 y R^4 no sean halo, $-SH$, $-OR^9$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, o $-N(R^{11})C(O)OR^9$;

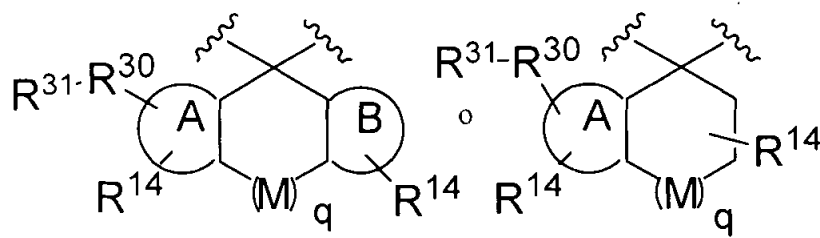
o R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3-7 miembros sustituido opcionalmente con R^{14} o un cicloalquiléter de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con R^{14} ;

o R^3 y R^4 junto con el carbono al cual están unidos, se combinan para formar grupos multicíclicos tales como



donde M es $-CH_2-$, S, $-N(R^{19})-$ u O, A y B son independientemente arileno o heteroarileno y q es 0, 1 o 2 con la condición de que cuando q sea 2, una M debe ser un átomo de carbono y cuando q es 2, M es opcionalmente un enlace doble; y con la condición de que cuando R^3 y R^4 formen dichos grupos multicíclicos; entonces grupos R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no pueden combinarse para formar dichos grupos multicíclicos;

o R^6 y R^7 junto con el carbono al cual están unidos, se combinan para formar grupos multicíclicos tales como



donde M es $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ o O, A y B son independientemente arileno o heteroarileno y q es 0, 1 o 2 con la condición de que cuando q es 2, una M debe ser un átomo de carbono y cuando q es 2, M es opcionalmente un enlace doble; y con la condición de que cuando R^6 y R^7 formen dichos grupos multicíclicos, entonces R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no pueden combinarse para formar dichos grupos multicíclicos;

R^8 se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ y $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, y heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,

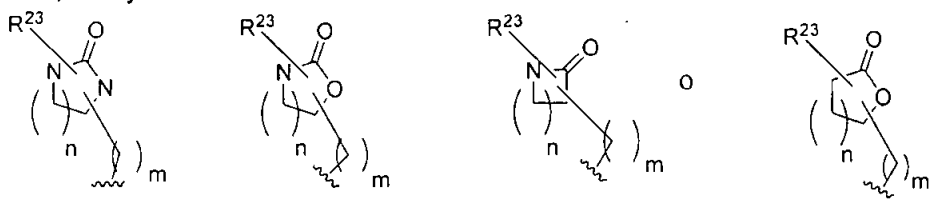
heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,

heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilcicloalquilalquilo, R^{18} -heteroarilcicloalquilalquilo, R^{18} -arilheterocicloalquilalquilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquilalquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -arilcicloalquilo, R^{18} -heteroarilcicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -arilheterocicloalquilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquilo, R^{18} -alquenilo, R^{18} -arilalquenilo, R^{18} -cicloalquenilo, R^{18} -arilcicloalquenilo, R^{18} -heteroarilcicloalquenilo, R^{18} -heterocicloalquenilo, R^{18} -arilheterocicloalquenilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquenilo, R^{18} -alquinilo, R^{18} -arilalquinilo, R^{18} -arilo, R^{18} -cicloalquilarilo, R^{18} -heterocicloalquilarilo, R^{18} -cicloalquenilarilo, R^{18} -heterocicloalquenilarilo, R^{18} -heteroarilo, R^{18} -cicloalquilheteroarilo, R^{18} -heterocicloalquilheteroarilo, R^{18} -cicloalquenilheteroarilo, y R^{18} -heterocicloalquenilheteroarilo; o

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

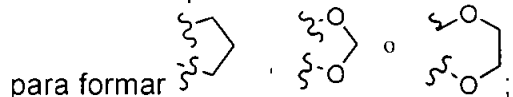


donde R^{23} números 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 0 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,

cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{NO}_2$, halo, HO-alcoxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o dos porciones R^{18} en carbonos adyacentes pueden estar ligados entre si



R^{19} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,

heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{20} es arilo sustituido con halo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo,

y donde cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por

alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CN$, $-C(=NR^{11})R^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$;

y donde cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,

heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o está sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, -CN, $-C(=NR^{11})R^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$;

R^{23} es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno,

arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,
 cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,
 heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$,
 $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$; y donde cada uno de los grupos alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo,
 alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo y
 heterocicloalquenilheteroarilo en R^{23} está sin sustituir o sustituido
 independientemente con 1 a 5 grupos R^{27} seleccionados independientemente del
 grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,

arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, alquil- $\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilcicloalquilalquilo, R^{27} -heteroarilcicloalquilalquilo, R^{27} -arilheterocicloalquilalquilo, R^{27} -heteroarilheterocicloalquilalquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -arilcicloalquilo, R^{27} -heteroarilcicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -arilheterocicloalquilo, R^{27} -heteroarilheterocicloalquilo, R^{27} -alquenilo, R^{27} -arilalquenilo, R^{27} -cicloalquenilo, R^{27} -arilcicloalquenilo, R^{27} -heteroarilcicloalquenilo, R^{27} -heterocicloalquenilo,

R^{27} -arilheterocicloalquenilo, R^{27} -heteroarilheterocicloalquenilo, R^{27} -alquinilo, R^{27} -arilalquinilo, R^{27} -arilo, R^{27} -cicloalquilarilo, R^{27} -heterocicloalquilarilo, R^{27} -cicloalquenilarilo, R^{27} -heterocicloalquenilarilo, R^{27} -heteroarilo, R^{27} -cicloalquilheteroarilo, R^{27} -heterocicloalquilheteroarilo, R^{27} -cicloalquenilheteroarilo y R^{27} -heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{27} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{aril})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroaril})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

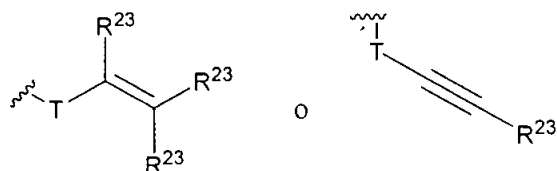
R^{28} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{29} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{30} se selecciona independientemente del grupo formado por alquilenos, arilalquilenos, heteroarilalquilenos, cicloalquilalquilenos, heterocicloalquilalquilenos, arilcicloalquilalquilenos, heteroarilcicloalquilalquilenos, arilheterocicloalquilalquilenos, heteroarilheterocicloalquilalquilenos, cicloalquilenos, arilcicloalquilenos, heteroarilcicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilheterocicloalquilenos, heteroarilheterocicloalquilenos, alquenilenos, arilalquenilenos, cicloalquenilenos, arilcicloalquenilenos, heteroarilcicloalquenilenos, heterocicloalquenilenos,

arilheterocicloalquenileno, heteroarilheterocicloalquenileno, alquinileno, arilalquinileno, arileno, cicloalquilarileno, heterocicloalquilarileno, cicloalquenilarileno, heterocicloalquenilarileno, heteroarileno, cicloalquilheteroarileno, heterocicloalquilheteroarileno, cicloalquenilheteroarileno y heterocicloalquenilheteroarileno, donde cada uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;

y
 R^{31} es



donde T es un enlace, $-O-((C(R^{23})(R^{23})))$, $-S-((C(R^{23})(R^{23})))$, $-N-((C(R^{23})(R^{23})))$ o $-((C(R^{23})(R^{23})))_{1-3}$.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I y un portador aceptable para uso farmacéutico.

En otro aspecto, la invención comprende el método de inhibir aspartil-proteasas que comprende administrar por lo menos un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Más específicamente, la invención comprende: el método para tratar una enfermedad cardiovascular tal como la hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva u otra enfermedad modulada por la inhibición de renina; el método para tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana; el método para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer; el método para inhibir plasmepsinas I y II para el tratamiento de la malaria; el método para inhibir la Cathepsina D para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama, y cáncer de ovario; y el método para

inhibir enzimas protozoicas, por ejemplo, inhibición de plasmodium falciparum, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Dicho método de tratamiento comprende administrar por lo menos un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento. En particular, la invención comprende el método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar por lo menos un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

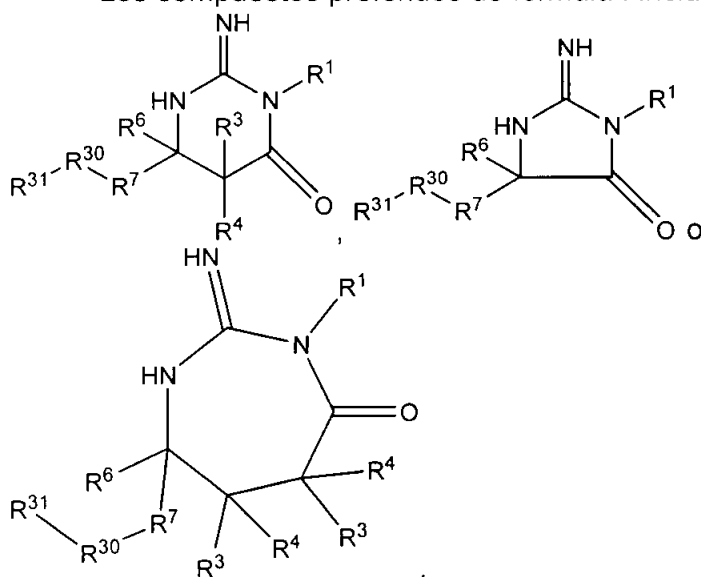
En otro aspecto, la invención comprende el método para tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento una combinación de por lo menos un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa o un agonista m_1 muscarínico o antagonista m_2 .

En un aspecto final, la invención se refiere a un kit que comprende en contenedores separados en un envase único composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, en donde un contenedor comprende un compuesto de fórmula I en un portador aceptable para uso farmacéutico y un segundo contenedor comprende un inhibidor de colinesterasa o un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínico en un portador aceptable para uso farmacéutico, siendo las cantidades combinadas una cantidad eficaz para tratar una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

En general, se entiende que los grupos divalentes deben leerse de izquierda a derecha.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen las siguientes estructuras:

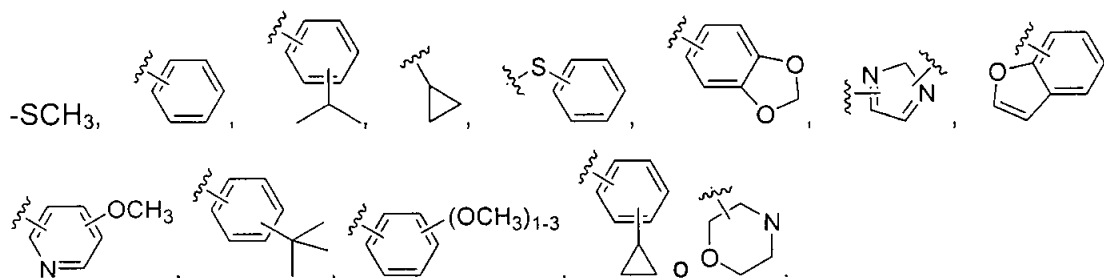


Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^1 es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclocalquilalquilo o cicloalquilo

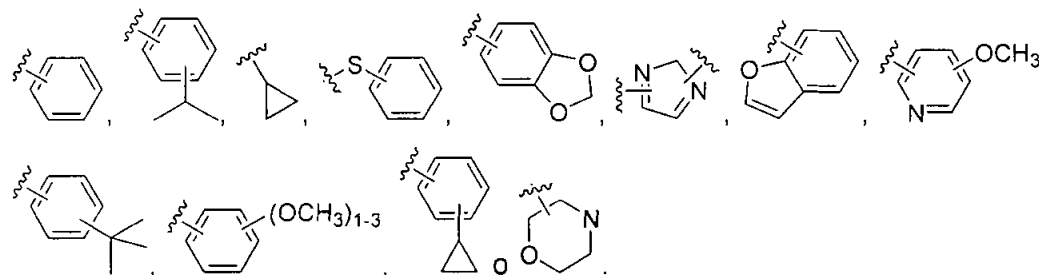
o más preferentemente.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^2 es H.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^3 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, $-OR^9$, cicloalquilo, o $-SR^{19}$ o más preferentemente, R^3 es H, $-CH_3$, F, Cl, Br, $-OCH_3$,



Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de fórmula I donde R^4 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, $-\text{OR}^9$, cicloalquilo, o $-\text{SR}^{19}$, o más preferentemente R^4 es H, $-\text{CH}_3$, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$,



Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde W es

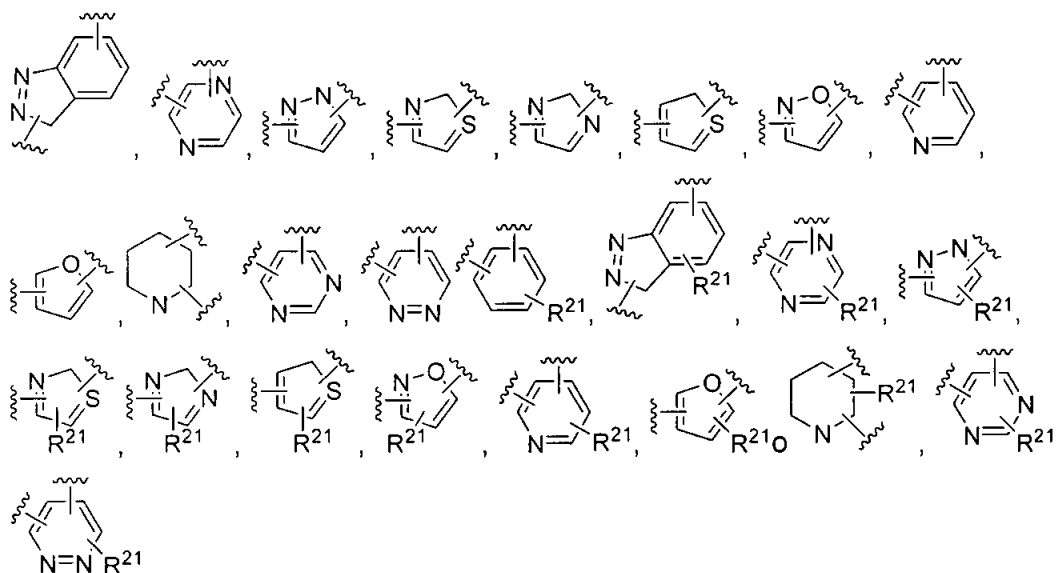
$-\text{C}(\text{O})-$ o X es $-\text{N}(\text{R}^5)-$, o más preferentemente R^5 es H.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^6 es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo o más preferentemente, R^6 es $-\text{CH}_3$ o



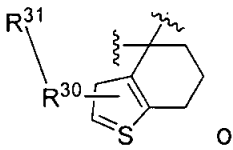
Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^7 es arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo o alquileo, donde cada uno de dichos grupos R^7 está independientemente insustituido o sustituido

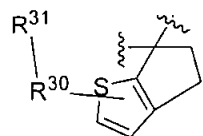
en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ; o más preferentemente, R^7 es ,



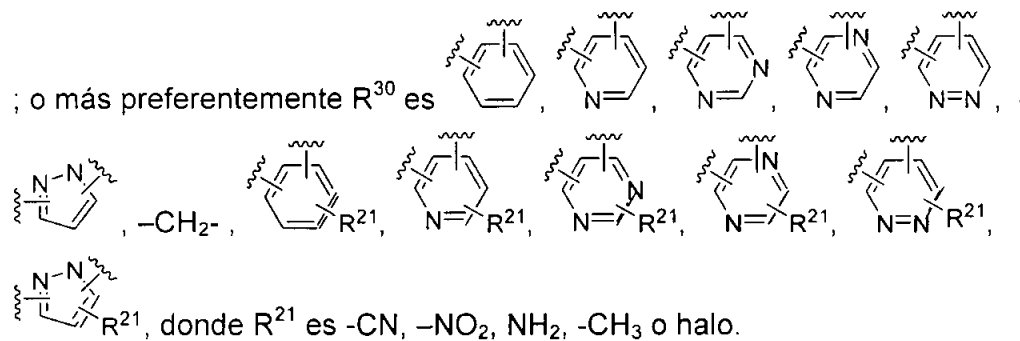
y R^{21} es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{CH}_3$ o halo.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos

compuestos donde R^6 y R^7 se combinan para formar 

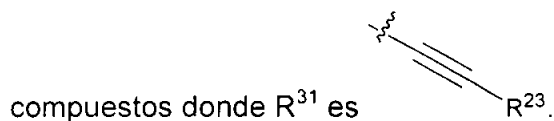


Un grupo más de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^{30} es arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo o alquileo, donde cada uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21}



Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde T es un enlace o $-CH_2-$.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos



Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde R^{23} es H, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} o heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} .

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos donde

W es $-C(O)-$;

X es $-N(R^5)-$;

R^1 es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclocalquilalquilo o cicloalquilo;

R^2 es H;

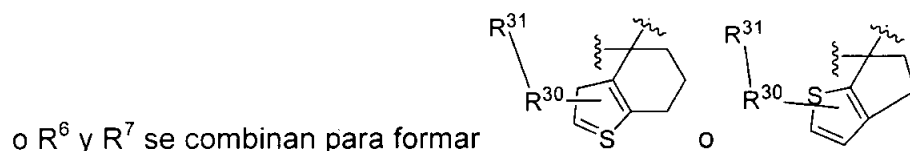
R^5 es H;

R^3 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, -OR⁹, cicloalquilo, o -SR¹⁹;

R^4 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, -OR⁹, cicloalquilo, o -SR¹⁹;

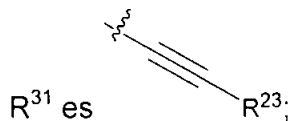
R^6 es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R^7 es arileno, heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno o alquileno, donde cada uno de dichos grupos R^7 está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;



R^{30} es arileno, heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno o alquileno, donde cada uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;

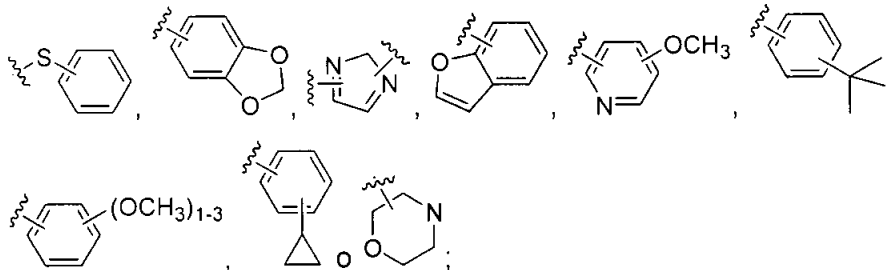
T es un enlace o -CH₂-;



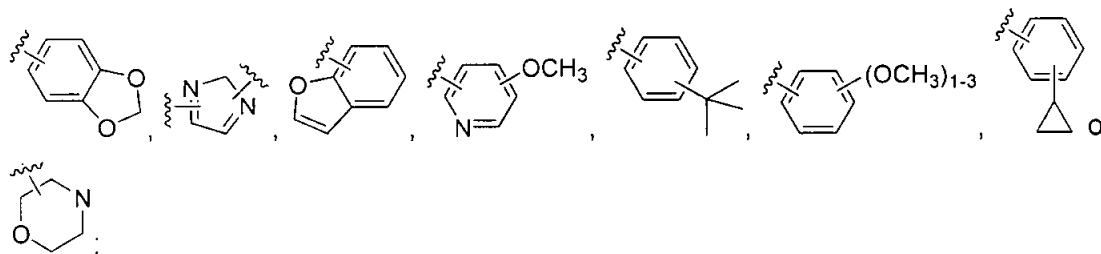
y

R^{23} es H, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} o heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} .

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos

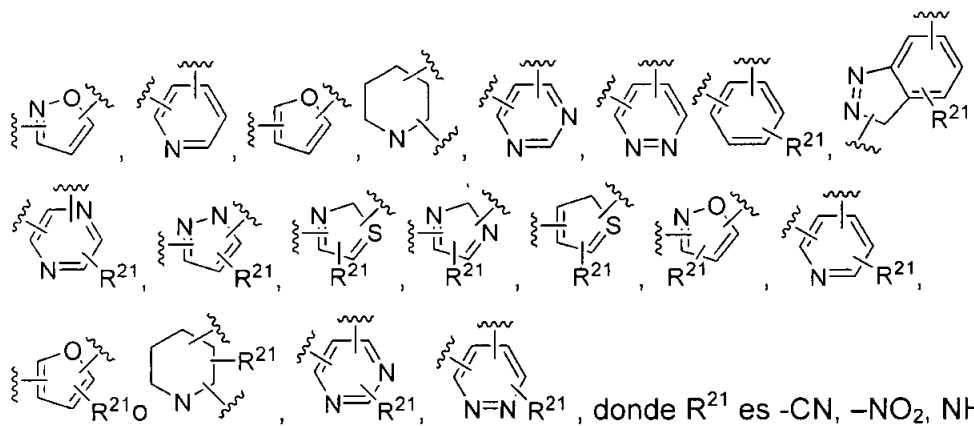




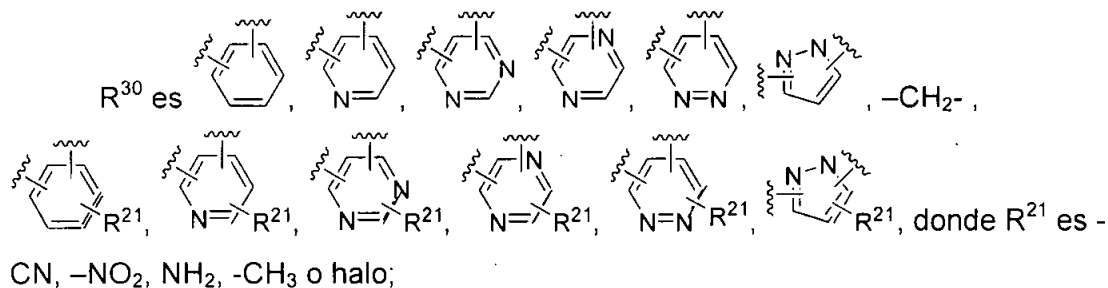
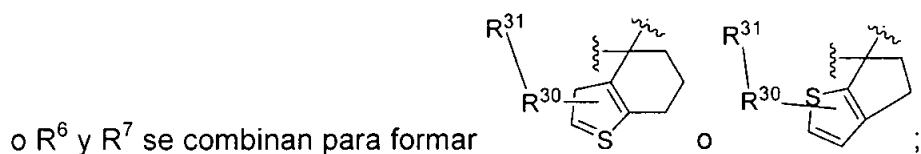


Chemical structures of various heterocyclic compounds, each with a wavy line indicating a substituent:

- Benzene
- Indazole
- Pyrazole
- Imidazole
- Selenazole
- Thiophene

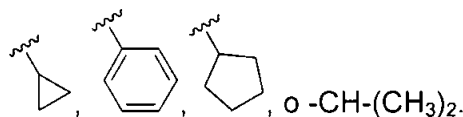


halo;



y

R^{23} es H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-(CH)-(CH_3)_2$,



Los compuestos de fórmula (I), o sus sales, solvatos o ésteres aceptables para uso farmacéutico, son preferentemente purificados hasta un grado adecuado para utilizar como una sustancia farmacéuticamente activa. Es decir, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una pureza del 95% en peso o más (excluyendo adyuvantes tales como portadores, solventes, etc., aceptables para uso farmacéutico, los cuales se utilizan en la formulación del compuesto de Fórmula (I) en una forma convencional, tal como una píldora, cápsula, solución IV, etc. adecuada para la administración a un paciente). En otras realizaciones, la pureza puede ser del 97% en peso o más, o del 99% en peso o más. Un compuesto purificado de Fórmula (I) incluye un único isómero que tiene una pureza, según lo descrito anteriormente, del 95% en peso o más, 97 % en peso o más, o 99 % en peso o más, según lo descrito anteriormente.

Alternativamente, el compuesto purificado de Fórmula (I) puede incluir una mezcla de isómeros, teniendo cada uno una estructura de acuerdo con la Fórmula

(I), donde la cantidad de impureza (es decir, los compuestos u otros contaminantes, sin incluir los adyuvantes según lo descrito anteriormente) es 5 % en peso o menos, 3% en peso o menos, o 1% en peso o menos. Por ejemplo, el compuesto purificado de Fórmula (I) puede ser una mezcla isomérica de compuestos, donde la relación de las cantidades de los dos isómeros es de aproximadamente 1:1, y la cantidad combinada de los dos isómeros es del 95% en peso o más, 97% en peso o más, o 99% en peso o más.

Se señala que los carbonos de la fórmula I pueden ser reemplazados con 1 a 3 átomos de silicio siempre que todos los requerimientos de valencia sean satisfechos.

Como se utiliza anteriormente, y a lo largo de la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se entenderán que tienen los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

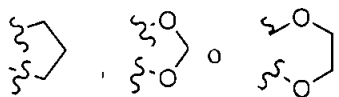
"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático el cual puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y

decilo. Los grupos alquilo R^{21} -sustituídos incluyen fluormetilo, trifluormetilo y ciclopropilmetilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un enlace doble carbono- carbono y el cual puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene por lo menos un enlace triple carbono- carbono y que puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, y decinilo.

"Arilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ej., R^{18} , R^{21} , R^{22} , etc.) los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta memoria o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden estar ligados entre si para formar

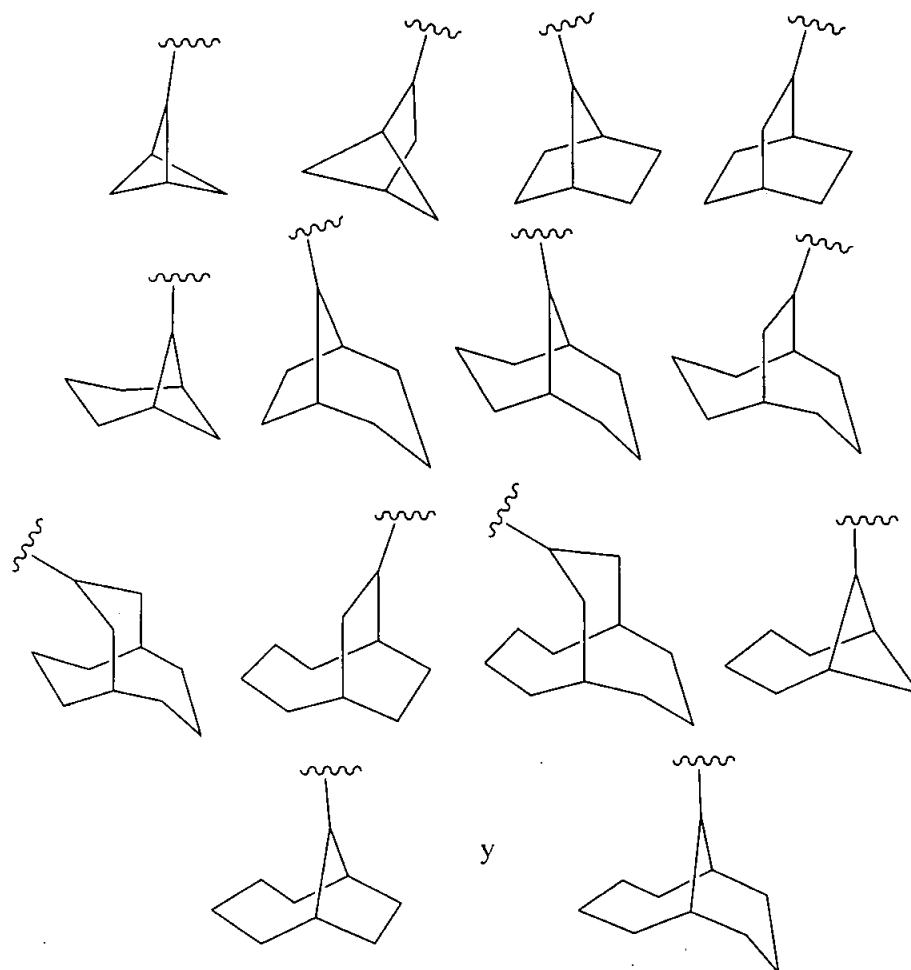


Los ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno a cuatro de los átomos en el anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta memoria. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo,

pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclico no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Otros ejemplos no limitativos de cicloalquilo incluyen los siguientes



"Cicloalquiléter" significa un anillo no aromático de 3 a 15 átomos que comprende un átomo de oxígeno y de 2 a 14 átomos de carbono. Los átomos de carbono del anillo pueden ser sustituidos, siempre y cuando los sustituyentes adyacentes al oxígeno del anillo no incluyan halo o sustituyentes unidos al anillo a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

"Cicloalqueno" significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. El anillo de cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes R^{21} los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido anteriormente. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Heterociclenilo" (o "heterocicloalquenilo") significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento que no es carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y el cual contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono o enlace doble carbono- nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los anillos de heterociclenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en el sistema de anillos, donde "sustituyente en el sistema de anillos" es según lo definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitativos de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Los ejemplos no limitativos de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano,

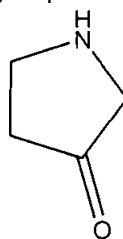
dihidrofuranilo, fluordihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitativo de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos no limitativos de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

"Halo" significa grupos flúor, cloro, bromo, o yodo. Se prefieren el flúor, cloro o bromo, y más se prefiere el flúor y el cloro.

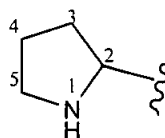
"Haloalquilo" significa un alquilo según lo definido anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se reemplazan con un grupo halo definido anteriormente.

"Heterociclilo" o "Heterocicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos saturados no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el anillo. Cualquier -NH en un anillo de heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones son también consideradas parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta invención. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede ser oxidado opcionalmente al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de

anillos de heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. "Heterociclilo" también puede significar un heterociclilo donde un resto único (por ej., carbonilo) puede reemplazar simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillos. Un ejemplo de ese tipo de resto es pirrolidona:



Debe señalarse que en sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a un N, O u S, así como también no hay grupos N o S en carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:

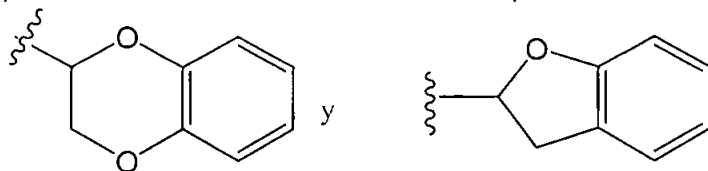


no hay -OH unido directamente a carbonos marcados 2 y 5

"Aralquilo" significa un grupo aril-alquil- en el cual el arilo y el alquilo son según lo descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace a la porción principal es a través del alquilo.

“Arlcicloalquilo” significa un grupo derivado de un arilo y cicloalquilo fusionado según lo definido en esta invención. Los arilcicloalquilos preferidos son aquellos donde el arilo es fenilo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El arilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Los ejemplos no limitativos de arilcicloalquilos adecuados incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace al resto principal es a través de un átomo de carbono no aromático.

“Arlheterocicloalquilo” significa un grupo derivado de un arilo y heterocicloalquilo fusionados según lo definido en esta invención. Los arilcicloalquilos preferidos son aquellos donde el arilo es fenilo y heterocicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El arilheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Los ejemplos no limitativos de arilheterocicloalquilos adecuados incluyen



El enlace al resto principal es a través de un átomo de carbono no aromático.

Similarmente, “heteroarilalquilo” “cicloalquilalquilo” y “heterocicloalquilalquilo” significan un grupo heteroaril-, cicloalquil- o heterocicloalquil-alquil- en el cual el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son según lo previamente descrito. También se entiende que los términos “arilcicloalquilalquilo”, “heteroarilcicloalquilalquilo”, “arilheterocicloalquilalquilo”, “heteroarilheterocicloalquilalquilo”, “heteroarilcicloalquilo”, “heteroarilheterocicloalquilo”, “arilcicloalquenilo”, “heteroarilcicloalquenilo”,

"heterocicloalquenilo", "arilheterocicloalquenilo", "heteroarilheterocicloalquenilo", "cicloalquilarilo", "heterocicloalquilarilo", "heterocicloalquenilarilo", "heterocicloalquilheteroarilo", "cicloalquenilarilo" "cicloalquenilheteroarilo", "heterocicloalquenilarilo" y "heterocicloalquenilheteroarilo" representados similarmente por la combinación de los grupos aril-, cicloalquil-, alquil-, heteroaril-, heterocicloalquil-, cicloalquenil- y heterocicloalquenil- según lo descrito previamente. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace al resto principal es a través del alquilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquini-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el cual los diversos grupos son según lo descrito previamente. El enlace al resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace al resto principal es a través del oxígeno de éter.

"Alcoxialquilo" significa un grupo derivado de un alcoxi y alquilo según lo definido en esta memoria. El enlace al resto principal es a través del alquilo.

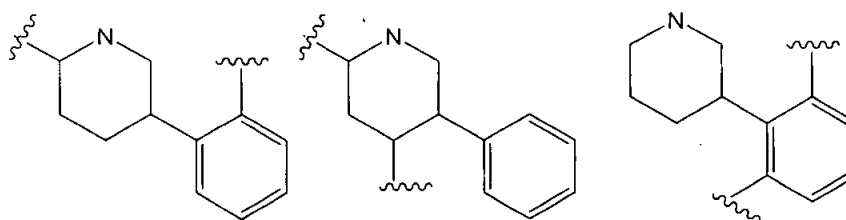
"Arilalquenilo" significa un grupo derivado de arilo y alquenilo según lo definido en esta memoria. Los arilalquenilos preferidos son aquellos donde arilo es fenilo y el alquenilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquenilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} . El enlace al resto principal es a través de un átomo de carbono no aromático.

"Arilalquinilo" significa un grupo derivado de arilo y alquinilo según lo definido en esta memoria. Se prefieren los arilalquinilos donde arilo es fenilo y el alquinilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} . El enlace a la porción madre es a través de un átomo de carbono no aromático.

El sufijo "eno" en alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc. indica un resto divalente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ es etileno, y $\zeta-\text{C}_6\text{H}_4-\zeta$ es para-fenileno.

Se entiende que los grupos que terminan con el sufijo "eno" pueden estar opcionalmente sustituidos por lo menos una vez en cualquiera de los hidrógenos con R^{21} .

Se entiende que los grupos divalentes multicíclicos, por ejemplo, arilheterocicloalquilenos, pueden estar unidos a otros grupos por medio de enlaces que son formados en cualquiera de los dos anillos de dicho grupo. Por ejemplo,



El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos especificados, radicales o restos, en posición o posiciones disponibles. La sustitución en un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo incluye la sustitución en la porción del anillo y/o en la porción alquilo del grupo.

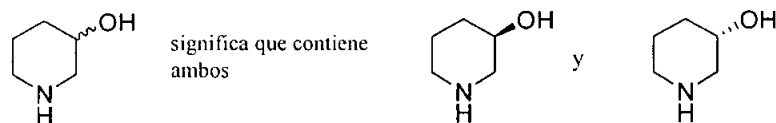
Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, por ej., R^8 en $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)_2$, o una variable aparece más de una vez en la estructura de fórmula I,

por ej., R^{15} puede aparecer en ambos R^1 y R^3 , las variables pueden ser iguales o diferentes.

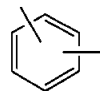
Con referencia a la cantidad de restos (por ej., sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, las frases "uno o más" y "por lo menos uno" significan que pueden haber tantos restos como sea químicamente permitido, y la determinación de la cantidad máxima de tales porciones se encuentra dentro del conocimiento de los expertos en la técnica. Con respecto a las composiciones y métodos que comprenden el uso de "por lo menos un compuesto de fórmula I," pueden administrarse uno a tres compuestos de fórmula I al mismo tiempo, con preferencia uno.

Como se utiliza en esta memoria, el término "composición" tiene el propósito de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La línea ondulada $\sim$ como un enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los posibles isómeros, por ejemplo, que contiene estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,

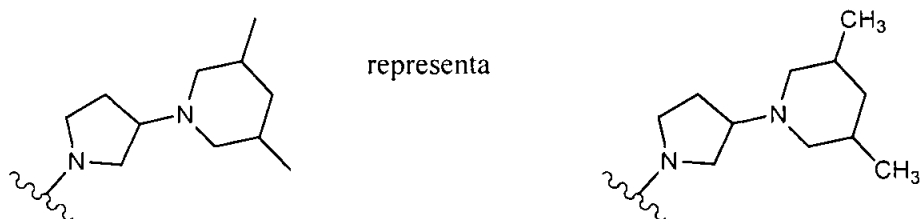


Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:



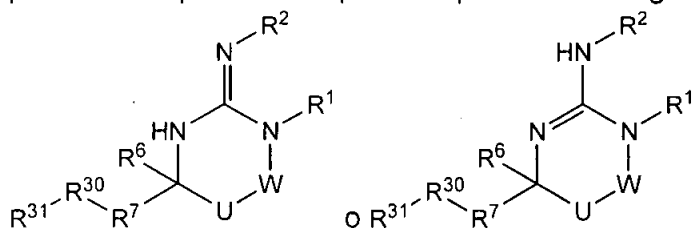
indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituibles.

Como es bien sabido en la técnica, un enlace dibujado de un átomo en particular donde no se ilustra resto alguno en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:

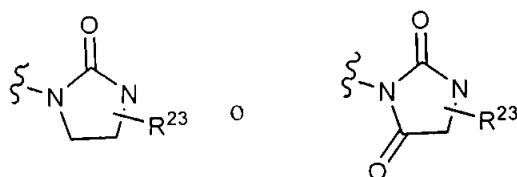


También debe destacarse que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y en cualquier Tabla de esta memoria se presume que tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos compuestos de fórmula I son tautoméricos, y todas dichas formas tautoméricas son contempladas en esta memoria como parte de la presente invención. Por ejemplo, dicho compuesto puede ser representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



Cuando, R⁸, por ejemplo es, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), y R¹⁶ y R¹⁷ forman un anillo, el resto formado, es, por ejemplo



Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula I, tienen el propósito de estar incluidos en la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como aquellos los cuales pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (las cuales pueden existir en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, son contempladas dentro del alcance de esta invención, como lo son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, ambas formas cis- y trans-, así como también las mezclas, son abarcadas dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos son incluidas en la invención).

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre y cuando la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no sea excedida, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se quiere decir un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones especificados.

El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado a partir de un proceso sintético (por ej. de una mezcla de reacción), o fuente natural o combinación de los mismos. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido de un proceso o procesos de purificación descritos en esta memoria o bien conocidos por los expertos (por ej., cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para ser caracterizable mediante técnicas analíticas convencionales descritas en esta memoria o bien conocidas por los expertos.

También debería señalarse que cualquier carbono así como también cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en esta memoria se presume que tiene la cantidad suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto es denominado "protegido", esto quiere decir que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la técnica así como también como referencia a libros de textos convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ej., arilo, heterociclo, R^2 , etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en

cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones.

Como se utiliza en esta memoria, el término "composición" tiene el propósito de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual es el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención son también contemplados en esta memoria. Una descripción de profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ej. un precursor de fármaco) que es transformado *in vivo* para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico del compuesto. La transformación puede producirse mediante diversos mecanismos (por ej. por procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Una descripción del uso de profármacos se proporciona en T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo(C₁-C₈), alcanoiloximetilo(C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo con entre 4 y 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con entre 5 y 10 átomos de

carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alkuil(C₁-C₂)aminoalkuilo(C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alkuilo(C₁-C₂), N,N-di alquil(C₁-C₂)carbamoil-alkuilo(C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalkuilo(C₂-C₃), y similares.

Similarmente, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede ser formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoil(C₁-C₆)oximetilo, 1-(alcanoil(C₁-C₆)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C₁-C₆)oxi)etilo, alcoxi(C₁-C₆)carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoil(C₁-C₆), α-aminoalcanilo(C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de presentación natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkuilo)₂ o glicosilo (el radical es el resultado de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede ser formado mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alkuilo(C₁-C₁₀), cicloalkuilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, —C(OH)C(O)OY¹ donde Y¹ es H, alkuilo(C₁-C₆) o bencilo, —C(OY²)Y³ donde Y² es alkuilo(C₁-C₄) e Y³ es alkuilo(C₁-C₆), carboxialkuilo(C₁-C₆), aminoalkuilo(C₁-C₄) o mono-N—o di-N,N-alkuil(C₁-C₆)aminoalkuilo, —C(Y⁴)Y⁵

donde Y^4 es H o metilo y Y^5 es mono-N— o di-N,N-alkil(C_1 - C_6)amino morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en forma solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas solventes son incorporadas en el reticulado cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto la fase en solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitativos de los solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula solvente es H_2O .

Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del Fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como también a partir de agua. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitativo, involucra disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriamiento de la solución a una velocidad suficiente para formar cristales los cuales son luego aislados mediante métodos convencionales. Las técnicas

analíticas, tales como, por ejemplo espectroscopía de I. R., muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir las enfermedades antes señaladas y así producir el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado. "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" también puede además describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir a la aspartil-proteasa y/o inhibir BACE-1 y así producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales las cuales están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula I en esta memoria se entiende que incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", según se emplea en esta memoria, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Adicionalmente, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, aunque sin limitarse a una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, aunque sin limitarse a un ácido carboxílico, zwitteriones ("sales internas") pueden formarse y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se utiliza en esta memoria. Las sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, no tóxicas, aceptables fisiológicamente) son preferidas, si bien otras sales son también útiles. Las sales de los compuestos de la Fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, bisulfatos, sulfatos, sulfonatos (tales como aquellos mencionados en esta memoria), tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares.

Adicionalmente, los ácidos los cuales son generalmente considerados adecuados para la formación de sales útiles para uso farmacéutico a partir de compuestos farmacéuticos básicos se describen, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio en Internet). Estas descripciones se incorporan a esta memoria por referencia a las mismas.

Sales básicas ejemplares incluyen las sales de amonio, las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, litio y potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con

N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p.ej. cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ej. bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizadas con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ej. Cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ej. Sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ej. Cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ej. Bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas dichas sales de ácido y sales de base tienen el propósito de ser sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de base son consideradas equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres aceptables para uso farmacéutico de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los cuales el resto carbonilo de la porción ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona de alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2)

ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralkilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden ser adicionalmente esterificados por, por ejemplo, un alcohol C_{1-20} o su derivado reactivo, o por un 2,3-diacil(C_{6-24}) glicerol.

Los compuestos de Fórmula I, y sus sales, solvatos, ésteres y profármacos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas dichas formas tautoméricas son contempladas en esta memoria como parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) así como también sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Por añadidura, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis como trans-, así como también las mezclas, son abarcadas dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separar los diastereómeros y convertir (por ej. hidrolizar) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros.

Asimismo, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ej., biarilos sustituidos) y son considerados como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de columna de HPLC quirál.

También es posible que los compuestos de fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas son abarcadas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas e imina-enamina de los compuestos son incluidas en la invención.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar en mezcla, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R según lo definido por las Recomendaciones del IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, es válido igualmente para la sal, solvato, éster y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención los cuales son idénticos a aquellos mencionados en esta memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de Fórmula (I) (por ejemplo, aquellos etiquetados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una estabilidad metabólica mayor (por ej., requerimientos de dosificación reducida o vida media in vivo superior) y, por ende, pueden ser preferidos en algunos casos. Los compuestos etiquetados isotópicamente de Fórmula (I) pueden prepararse en general mediante procedimientos similares a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que aparecen más adelante, sustituyendo un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado con un reactivo no isotópicamente etiquetado.

Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de fórmula I, tienen el propósito de ser incluidas en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de fórmula I pueden ser inhibidores de aspartil-proteasa.

El término "composición farmacéutica" también tiene el propósito de abarcar tanto la composición en masa como unidades de dosificación individuales compuestas por más de un (por ejemplo dos) agentes activos farmacéuticos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en esta memoria, junto con cualquier excipiente inactivo farmacéuticamente. La composición en masa y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los "más de un agente activo farmacéuticamente" antes

mencionado. La composición en masa es material que aún no ha sido formado en unidades de dosificación individual. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como tabletas, píldoras y similares. Similarmente, el método descrito en la presente memoria para tratar a un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención también abarca la administración de la composición en masa antes mencionada y unidades de dosificación individuales.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción muestran procedimientos típicos, aunque los expertos en la técnica reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos.

En los Esquemas y en el Ejemplo más abajo, se utilizan las siguientes abreviaturas:

temperatura ambiente: t.a.

cromatografía líquida de alta presión: HPLC

HPLC de fase inversa: RP-HPLC

cromatografía líquida espectrometría de masas: LCMS

espectrometría de masas: EM

politetrafluoretileno: PTFE

hora: h

minuto: min

tiempo de retención: tR

etilo: Et

metilo: Me

bencilo: Bn

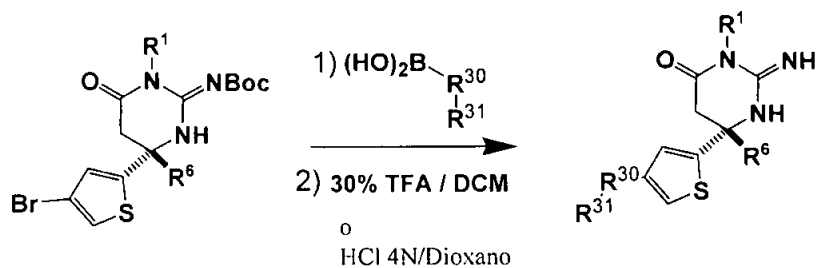
diisopropilamida de litio: LDA

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDCI

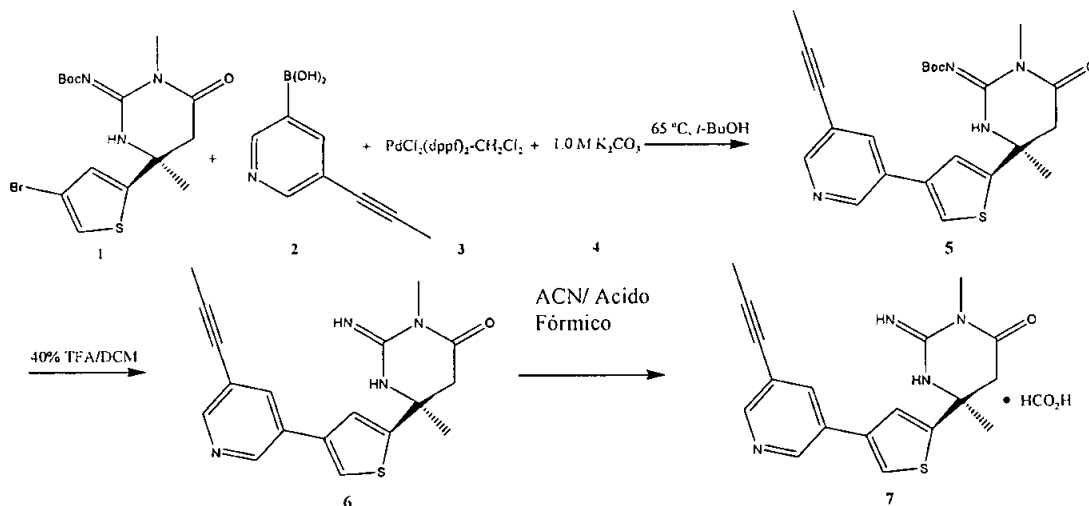
DIEA significa N, N-diisopropiletilamina
acetato de etilo: EtOAc
N,N-dimetilformamida: DMF
metanol: MeOH
Etanol: EtOH
acetonitrilo: CH₃CN
ácido acético: AcOH
sulfato de magnesio: MgSO₄
yoduro de cobre: CuI
diisopropilamina: iPr₂NH
Diclorobis(trifenilfosfina)paladio: PdCl₂(PPh₃)₂
hidróxido de amonio: NH₄OH
ácido trifluoracético: TFA
benciloxycarbonilo: Cbz
ter-butoxicarbonilo: Boc
DCM: Diclorometano
TMSCHN₂: Trimetilsilildiazometano
Teoc-OSu: N-hidroxilsuccinato de O-trimetilsililetoxicarbonilo
TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio
THF: Tetrahidrofurano
MCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico
TsOH: ácido toluensulfónico.
PhIO: yodosobenceno
Pb(OAc)₄: tetra-acetato de plomo

Método A

Experimental (Esquema de Síntesis General)



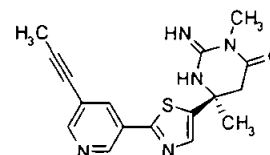
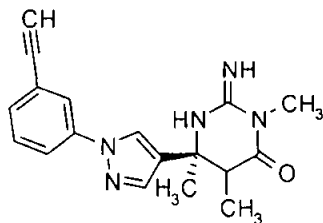
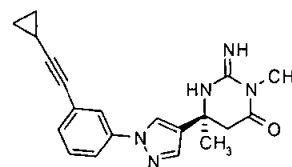
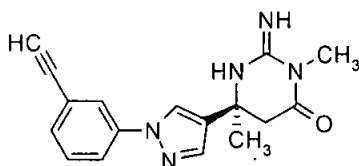
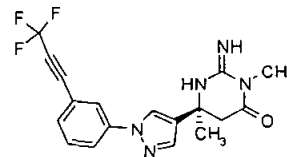
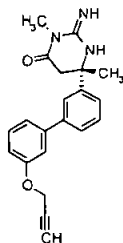
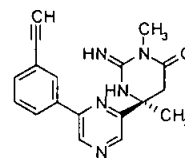
Ejemplo Detallado:

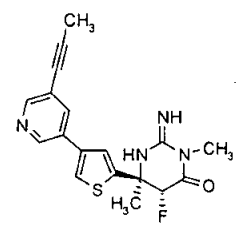
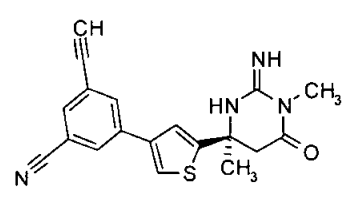
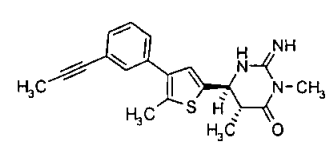
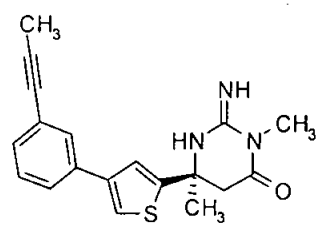
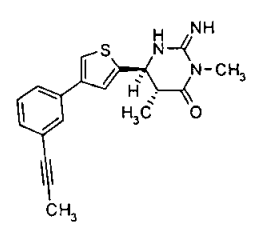
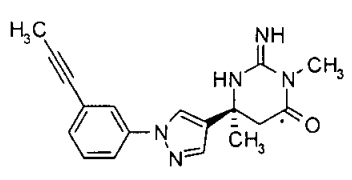
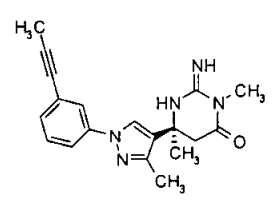
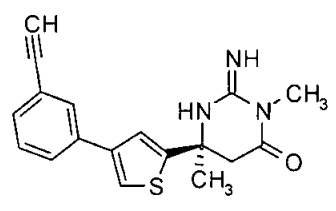
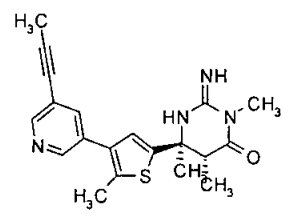
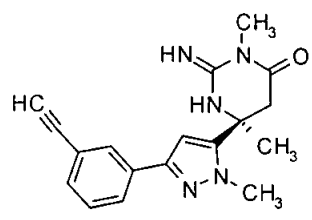
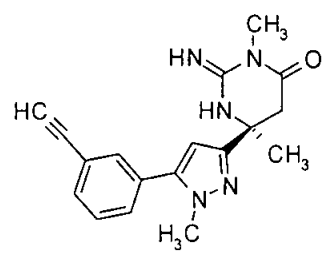


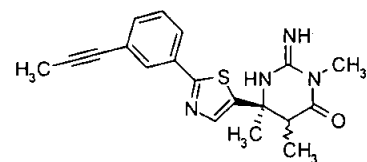
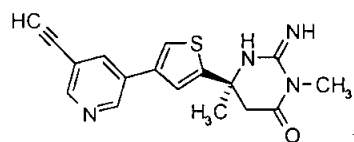
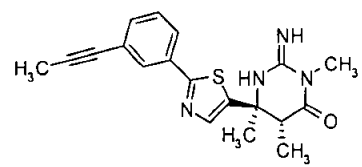
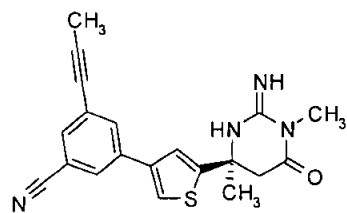
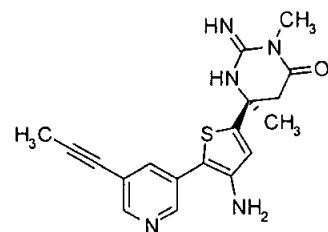
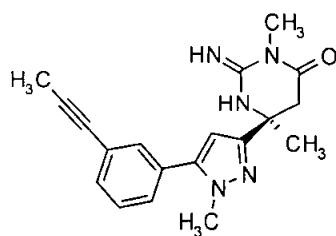
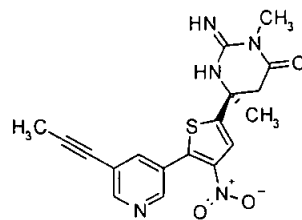
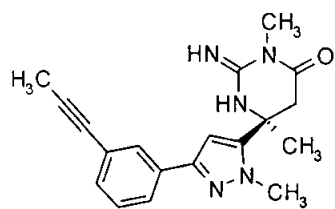
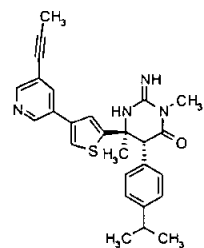
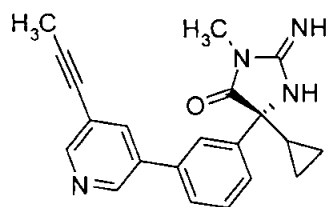
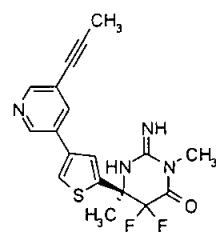
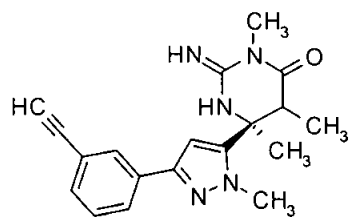
Procedimiento: A un frasco de fondo redondo equipado con condensador de reflujo se agregó **1** (20,5 g, 0,051 mol), **2** (12,3 g, 0,077 mol), **3** (1,04 g, 1,27 mmol), **4** (76,88 mL), y 80 mL de *t*-BuOH. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 45 minutos. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con cloruro de metileno (6x100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna evaporativa (EA/H=0-80%) para dar el compuesto **5** protegido con Boc en forma de un sólido blanco, el cual se agitó durante una hora en una solución de 250 mL de ácido trifluoracético 40% /cloruro de metileno. Luego, la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna evaporativa (NH_3 7M / $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =0-5%) para dar la forma libre desprotegida **6** en forma de un sólido blanco, el cual se disolvió en 300 mL de acetonitrilo y 6,78

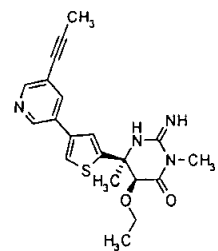
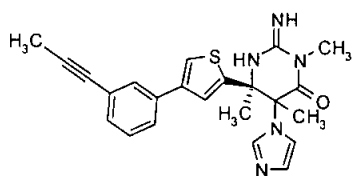
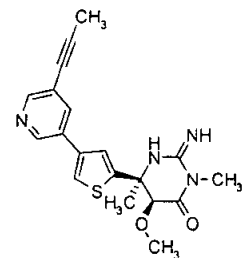
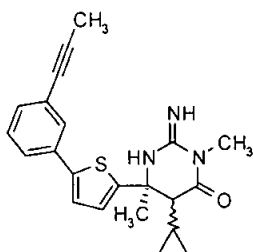
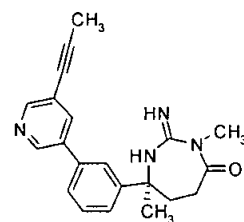
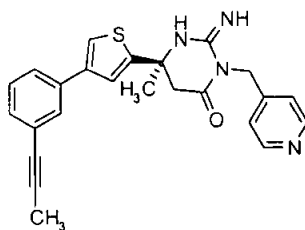
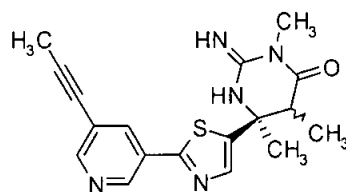
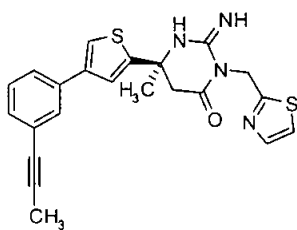
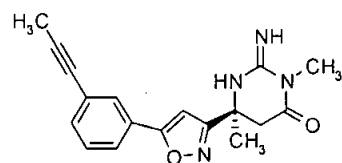
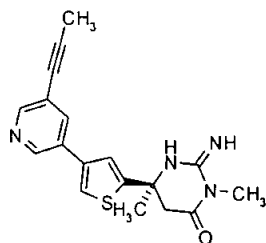
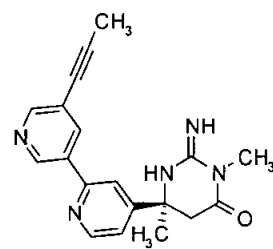
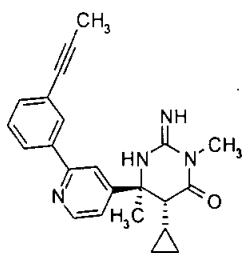
mL de ácido fórmico y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró en forma descendente y se colocó en vacío para proporcionar **7** en forma de sal formiato (sólido blanco, 18,5 g, 94% de rendimiento general). **7**: ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,47 (d, 1H, $J=16,8$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J=16,4$ Hz) 3,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). EM m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. LC-MS tiempo de retención 2,32 min.

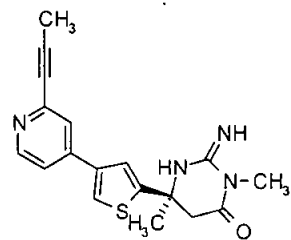
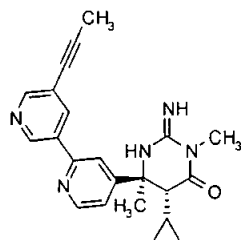
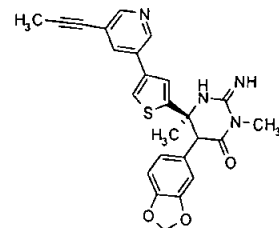
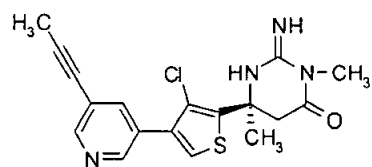
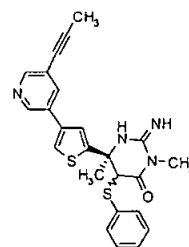
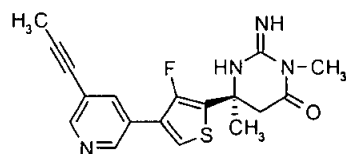
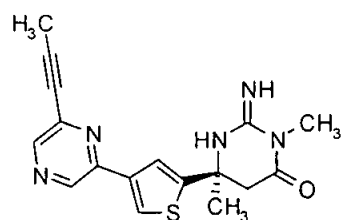
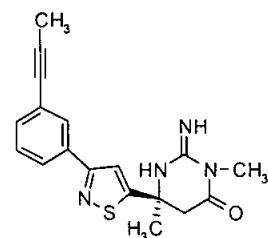
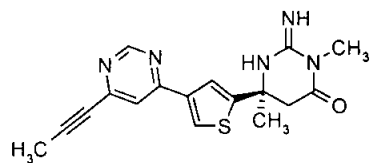
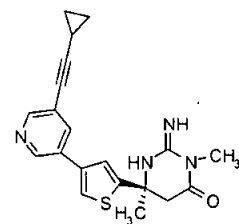
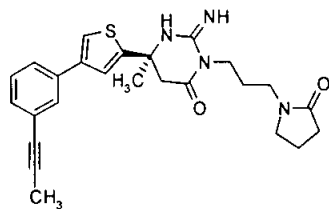
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma similar al ejemplo anterior:

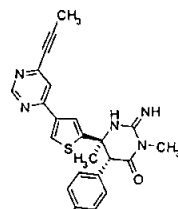
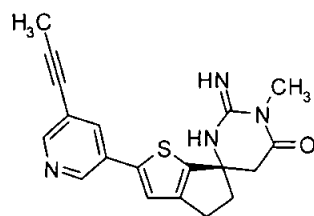
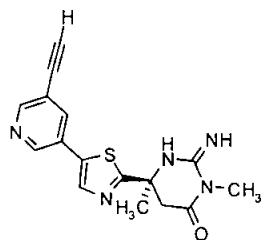
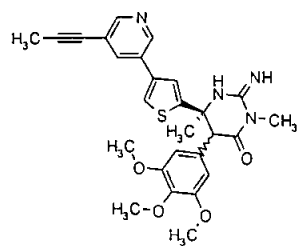
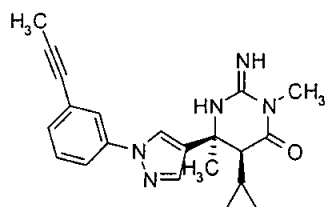
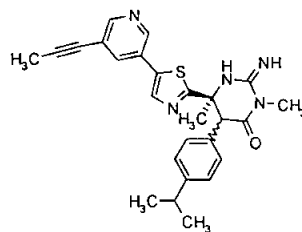
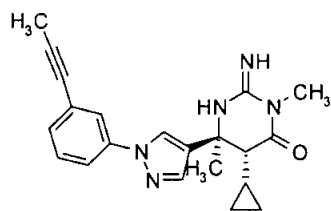
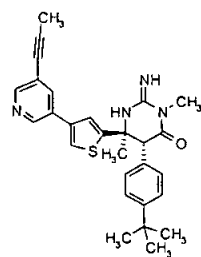
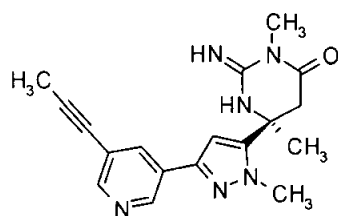
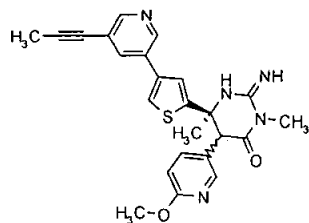
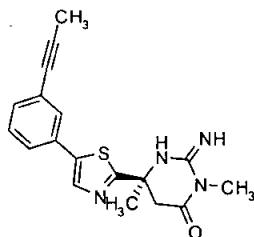
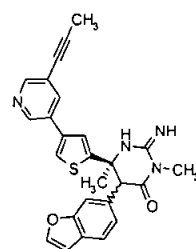
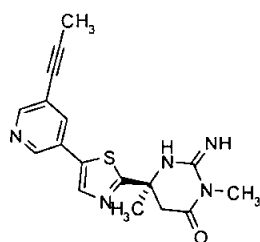


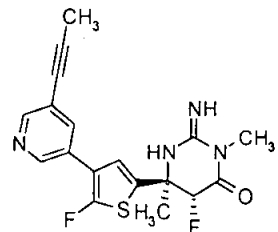
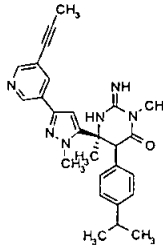
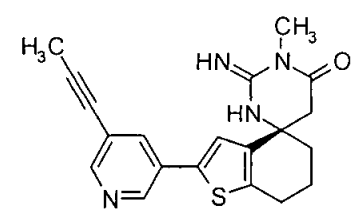
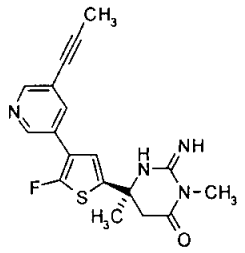
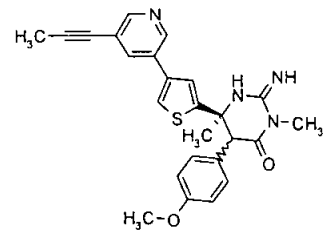
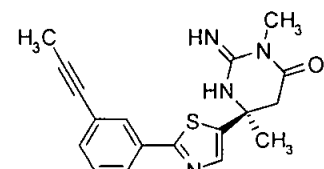
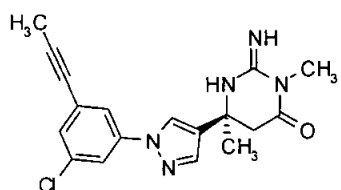
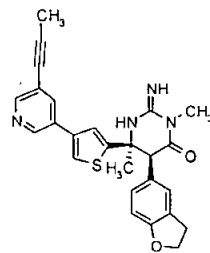
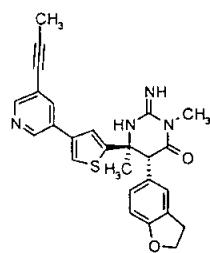
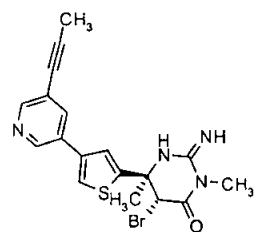
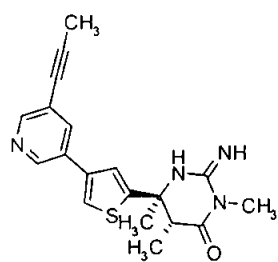


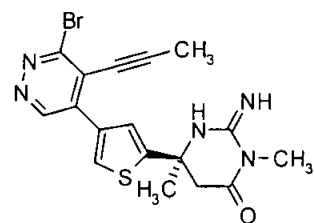
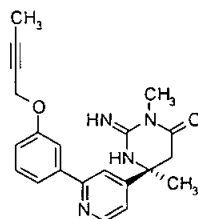
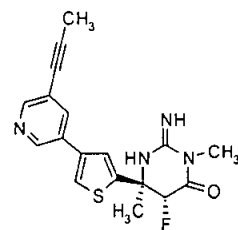
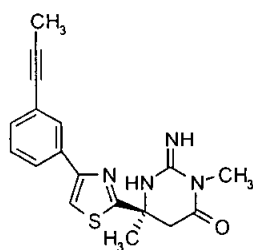
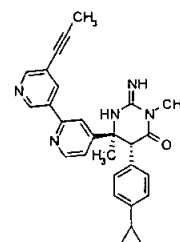
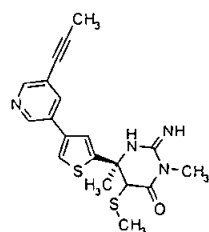
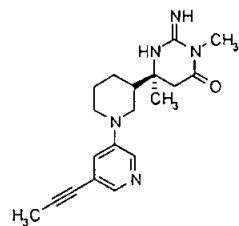
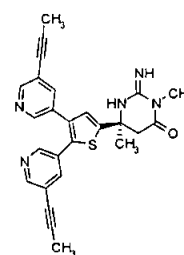
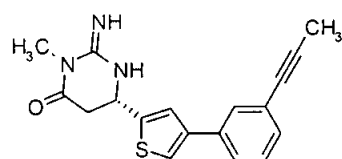


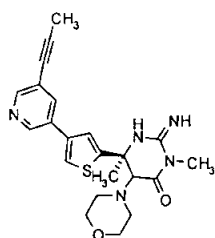
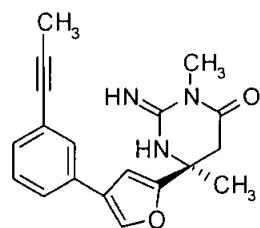
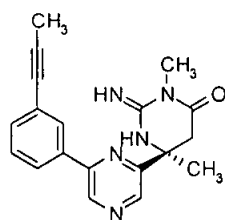
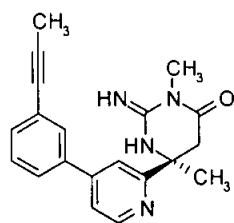
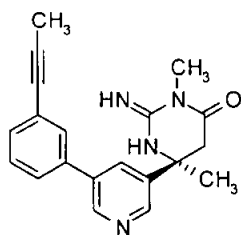
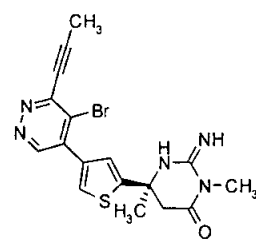


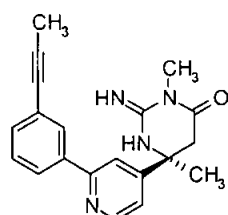
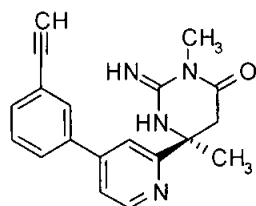
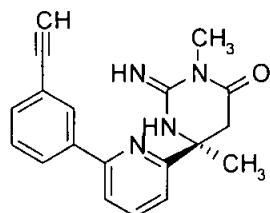
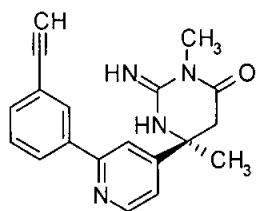












Ensayo FRET de Cathepsina D Humana.

El sustrato utilizado más adelante ha sido descrito (Y.Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). El sustrato y la enzima están disponibles en el mercado.

El ensayo puede llevarse a cabo en un volumen final de 30 μ l utilizando una placa negra Nunc de 384 receptáculos. 8 concentraciones de compuesto pueden ser pre-incubadas con enzima durante 30 min. a 37°C seguido por la adición de sustrato con incubación continuada a 37°C durante 45 min. La

velocidad de aumento de la fluorescencia es lineal durante más de 1h y se mide al final del periodo de incubación utilizando un lector de placas de estación Molecular Devices FLEX. Las constantes K_i se interpolan de las IC_{50} utilizando un valor K_m de 4 μM y la concentración del sustrato de 2,5 μM .

Reactivos

Acetato de Na pH 5

1% Brij-35 de 10% producto inicial (Calbiochem)

DMSO

Catepsina D de hígado humana purificada (>95%) (Athens Research & Technology Cat# 16-12-030104)

Sustrato peptídico ($K_m=4\mu M$) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH₂ Bachem Cat # M-2455

La pepstatina se utiliza como un inhibidor control ($K_i\sim 0,5$ nM) y está disponible de Sigma.

placas negras de 384 receptáculos Nunc

Condiciones Finales de buffer de Ensayo

100 mM de Acetato de Na pH 5,0

0,02% Brij-35

1% DMSO

El compuesto puede ser diluido hasta una concentración final 3x en buffer de ensayo que contiene 3% DMSO. Se agregan 10 μl del compuesto a 10 μl de enzima 2,25 nM (3x) diluido en buffer de ensayo sin DMSO, se mezcla brevemente, se hace girar y se puede incubar a 37° C durante 30 min. Se prepara el sustrato 3x (7,5 μM) en buffer de ensayo 1x sin DMSO. Se agregan 10 μl de sustrato a cada pocillo, se mezcla y se hace girar brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se pueden incubar a 37°C durante 45 min. y se

leen en un lector de placas de fluorescencia compatibles 384 utilizando un 328 nm Ex y 393 nm Em.

Clonación, Expresión Proteica y Purificación de BACE-1.

Una forma soluble predecible de BACE1 humano (sBACE1, correspondiente a los aminoácidos 1-454) puede generarse a partir del ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 humano de longitud completa en la construcción pCDNA4/mycHisA; University of Toronto) por PCR usando el kit de PCR de ADNc "advantage-GC cDNA PCR kit" (Clontech, Palo Alto, CA). Se le puede dar a un fragmento HindIII/PmeI de pCDNA4-sBACE1myc/His extremo como utilizando Klenow y se subclona en el sitio Stu I de pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Puede generarse un báculo recombinante sBACE1mycHis mediante transposición en células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción del báculo sBACE1mycHis puede ser transfectada en células Sf9 utilizando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) a fin de generar baculovirus recombinante. Las células Sf9 son cultivadas en medio SF 900-II (Invitrogen) suplementado con FBS inactivado con calor al 3% y solución de penicilina/estreptomicina 0,5X (Invitrogen). Se utilizan cinco mililitros de virus sBACEmyc/His purificado con placa de alto título para infectar 1L de células Sf9 que se cultivan logarítmicamente durante 72 horas. Las células intactas son pelletizadas por centrifugación a 3000xg durante 15 minutos. El sobrenadante, que contiene sBACE1 secretado, se recoge y se diluye 50% v/v con HEPES 100 mM, pH 8,0. El medio diluido se carga en una columna Q-sepharose. La columna Q-sepharose se lava con Buffer A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

Las proteínas, pueden ser eluidas a partir de la columna Q-sepharose con Buffer B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos proteicos de la

columna Q-sepharose se agrupan y se cargan en una columna de Ni-NTA agarosa. Luego, la columna Ni-NTA puede lavarse con Buffer C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Luego, las proteínas unidas son eluidas con Buffer D (Buffer C+ imidazol 250 mM). Las fracciones de proteína pico según lo determinado por el Ensayo Bradford (Biorad, CA) se concentran utilizando un concentrador Centricon 30 (Millipore). La pureza de sBACE1 se estima que es de ~90% según lo evaluado por SDS-PAGE y coloración con Azul Commassie. El secuenciamiento de N-terminal indica que más del 90% de sBACE1 purificado contenía el prodominio; por ende esta proteína se denomina sproBACE1.

Ensayo de Hidrólisis Peptídica.

El inhibidor, sustrato APPsw etiquetado con EuK-biotina 25 nM (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotin; CIS-Bio International, Francia), 5 μ M de péptido APPsw sin etiquetar (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), 7 nM de sproBACE1, PIPES 20 mM pH 5,0, 0,1%Brij-35 (calidad proteica, Calbiochem, San Diego, CA), y 10% glicerol se preincuban durante 30 min a 30° C. Las reacciones son iniciadas mediante la adición de sustrato en una alícuota de 5 μ l que da como resultado un volumen total de 25 μ l. Después de 3 horas a 30° C, se terminan las reacciones mediante la adición de un volumen igual de buffer de interrupción 2x que contiene Tris-HCl 50 mM pH 8,0, KF 0,5 M, 0,001% Brij-35, 20 μ g/ml SA-XL665 (proteína alofococianina entrecruzada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio International, Francia) (0,5 μ g/pocillo). Las placas se agitan brevemente y se hacen girar a 1200xg durante 10 segundos para peletizar todo el líquido al fondo de la placa antes de la incubación. Se realizan mediciones HTRF en un lector de placas de HTRF Packard Discovery® utilizando luz láser 337 nm para excitar la muestra seguido

por una demora de 50 μ s y mediciones simultáneas de emisiones de 620 nm y 665 nm durante 400 μ s.

Las determinaciones de IC_{50} para los inhibidores, (I), se determinan midiendo el porcentaje de cambio de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido por la fluorescencia relativa a 620 nm, (relación de 665/620), en presencia de concentraciones variables de I y una concentración fija de enzima y sustrato. El análisis de regresión no lineal de estos datos puede realizarse utilizando el programa informático GraphPad Prism 3.0 seleccionan una ecuación logística de cuatro parámetros, que permite una pendiente variable. $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente Hill})})$; X es el logaritmo de concentración de I, Y es el porcentaje de cambio en la relación e Y comienza en la parte inferior y va a la parte superior con una forma sigmoidal.

Ensayo de enzima renina madura humana:

La renina humana puede ser clonada de una genoteca de ADNc de riñón humana y marcada con el epítipo con terminal en C con la secuencia V5-6His en pCDNA3.1. pCND3.1-Renin-V5-6His es expresada establemente en células HEK293 y purificada hasta >80% utilizando cromatografía de Ni-Afinidad convencional. El predominio de renina-V5-6His humana recombinante puede eliminarse mediante proteólisis limitada utilizando TPCK-tripsina inmovilizada para dar renina humana madura. La actividad enzimática de renina puede ser monitoreada utilizando un sustrato de péptido de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, "fluorescence resonance energy transfer") disponible comercialmente, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) en Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, 0,1%Brij-35 y 5% buffer de DMSO durante 40 min. a 30°Celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. La Renina humana madura está presente a aproximadamente 200

nM. La actividad inhibidora se define como el porcentaje de disminución en la fluorescencia inducida por renina al final de la incubación de 40 min. en comparación con los controles vehículo y las muestras que carecen de enzima.

En el aspecto de la invención que se relaciona con una combinación de por lo menos un compuesto de fórmula I con por lo menos un inhibidor de colinesterasa, se pueden utilizar inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa. Los ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriéndose tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina. Con preferencia, estas combinaciones se dirigen al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto de la invención, se utiliza una combinación de por lo menos un compuesto de fórmula I con por lo menos un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínico. Los ejemplos de agonistas m_1 son conocidos en la técnica. Los ejemplos de antagonistas m_2 son también conocidos en la técnica; en particular, los antagonistas m_2 son descritos en las patentes de los Estados Unidos 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; y 6.458.812; y en el documento WO 03/031412, todas estas publicaciones son incorporadas a la presente a modo de referencia.

En otros aspectos de la invención relacionados con una combinación de por lo menos un compuesto de fórmula I y por lo menos otro agente, por ejemplo un inhibidor de beta secretasa; un inhibidor de gamma secretasa; un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; agentes antiinflamatorios no esteroides tales como, aunque no necesariamente limitados a ibuprofeno, relafen o naproxeno; antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato tal como memantina; anticuerpos anti-amiloides incluyendo anticuerpos monoclonales humanizados;

vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; antibióticos tales como doxiciclina; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa. Con preferencia, estas combinaciones son dirigidas hacia el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los portadores inertes aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de portadores aceptables para uso farmacéutico y métodos para la manufactura de diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y agentes opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, las cuales pueden estar en combinación con un portador aceptable para uso farmacéutico, tal como un gas comprimido inerte, por ej., nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida las cuales tienen el propósito de ser convertidas, brevemente antes de su utilización, a preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito según lo convencional en la técnica para este propósito.

Con preferencia el compuesto se administra oralmente.

Con preferencia, la preparación farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ej. una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, con preferencia entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, más preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación en particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y de la severidad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación en particular podrá ser tomada por el experto en la técnica. Por razones de

conveniencia, la dosis diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día según lo requerido.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales aceptables para uso farmacéutico se regularán de acuerdo con el criterio del clínico interviniente considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente así como también de acuerdo con la severidad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede oscilar entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 300 mg/día, con preferencia 1 mg/día a 50 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Cuando se utiliza un compuesto de fórmula I en combinación con un inhibidor de colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos pueden ser coadministrados en forma simultánea o consecutiva, o puede administrarse una composición farmacéutica única que comprende un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa en un portador aceptable para uso farmacéutico. Los componentes de la combinación pueden administrarse individualmente o en conjunto en cualquier forma de dosificación oral o parenteral convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, pulverización nasal, etc. La dosificación del inhibidor de colinesterasa puede determinarse a partir de material publicado, y puede oscilar entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal.

Cuando las composiciones farmacéuticas separadas de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa deben administrarse, pueden proporcionarse en un kit comprendido en un envase único, un contenedor que comprende un compuesto de fórmula I en un portador aceptable para uso farmacéutico, y un contenedor separado que comprende un inhibidor de colinesterasa en un portador aceptable para uso farmacéutico, estando presente

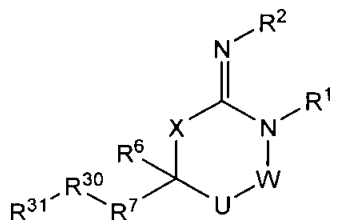
el compuesto de fórmula I y el inhibidor de colinesterasa en cantidades tales para que la combinación sea terapéuticamente eficaz. Un kit es ventajoso para administrar una combinación cuando, por ejemplo, los componentes deben ser administrados en diferentes intervalos de tiempo o cuando están en diferentes formas de dosificación.

Si bien la presente invención ha sido descrita junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas serán evidentes para el experto en la técnica. Todas esas alternativas, modificaciones y variaciones tienen el propósito de caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y de derecho exclusivo:

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural I



o su estereoisómero, tautómero o sal o solvato aceptable para uso farmacéutico, donde

W es un enlace, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)-, -N(R⁵)- o -C(=N(R⁵))-;

X es -O-, -N(R⁵)- o -C(R⁶)(R⁷)-;

U es un enlace o -(C(R³)(R⁴))_b-, donde b es 1 o 2;

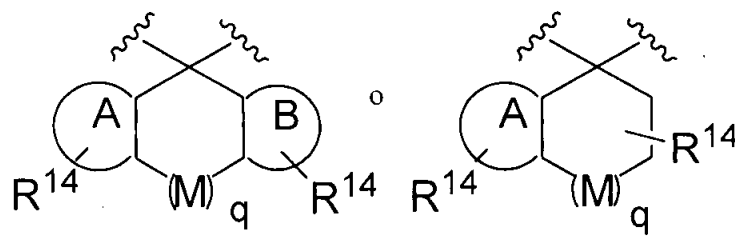
R¹, R² y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo,

$-\text{OR}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)_2$ y $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, siempre y cuando R^1 y R^5 no sean ambos
 seleccionados entre $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)_2$ y $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$;

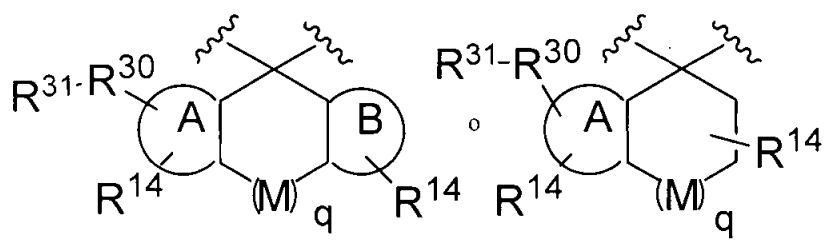
R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por H,
 alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo,
 alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo,
 halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

R^7 se selecciona independientemente del grupo formado por alquilenos,
 arilalquilenos, heteroarilalquilenos, cicloalquilalquilenos, heterocicloalquilalquilenos,
 arilcicloalquilalquilenos, heteroarilcicloalquilalquilenos, arilheterocicloalquilalquilenos,
 heteroarilheterocicloalquilalquilenos, cicloalquilenos, arilcicloalquilenos,
 heteroarilcicloalquilenos, heterocicloalquilenos, arilheterocicloalquilenos,
 heteroarilheterocicloalquilenos, alquenilenos, arilalquenilenos, cicloalquenilenos,
 arilcicloalquenilenos, heteroarilcicloalquenilenos, heterocicloalquenilenos,
 arilheterocicloalquenilenos, heteroarilheterocicloalquenilenos, alquinilenos,
 arilalquinilenos, arilenos, cicloalquilarilenos, heterocicloalquilarilenos,

o R^3 y R^4 junto con el carbono al cual están unidos, se combinan para formar grupos multicíclicos tales como



o R^6 y R^7 junto con el carbono al cual están unidos, se combinan para formar grupos multicíclicos tales como



donde M es $-\text{CH}_2-$, S, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ u O, A y B son independientemente arileno o heteroarileno y q es 0, 1 o 2 con la condición de que cuando q es 2, una M debe ser un átomo de carbono y cuando q es 2, M es opcionalmente un enlace doble; y con la condición de que cuando R^6 y R^7 formen dichos grupos multicíclicos, entonces los grupos R^3 y R^4 o R^6 y R^7 adyacentes no pueden combinarse para formar dichos grupos multicíclicos;

R^8 se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ y $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,

heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, y heterocicloalquenilheteroarilo;

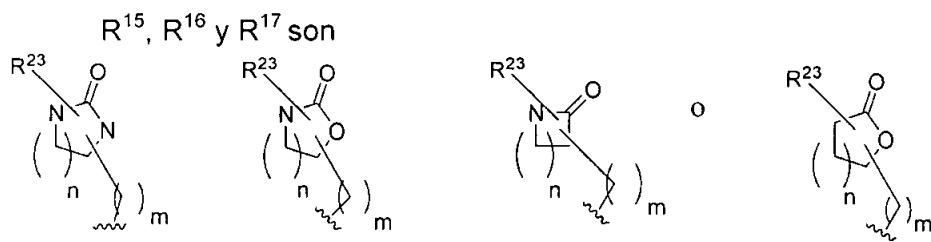
R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,

heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo,
 $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$,
 $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$; R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,

heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilcicloalquilalquilo, R^{18} -heteroarilcicloalquilalquilo, R^{18} -arilheterocicloalquilalquilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquilalquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -arilcicloalquilo, R^{18} -heteroarilcicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -arilheterocicloalquilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquilo, R^{18} -alquenilo, R^{18} -arilalquenilo, R^{18} -cicloalquenilo, R^{18} -arilcicloalquenilo, R^{18} -heteroarilcicloalquenilo, R^{18} -heterocicloalquenilo, R^{18} -arilheterocicloalquenilo, R^{18} -heteroarilheterocicloalquenilo, R^{18} -alquinilo, R^{18} -arilalquinilo, R^{18} -arilo, R^{18} -cicloalquilarilo, R^{18} -heterocicloalquilarilo, R^{18} -cicloalquenilarilo, R^{18} -heterocicloalquenilarilo, R^{18} -heteroarilo, R^{18} -cicloalquilheteroarilo, R^{18} -heterocicloalquilheteroarilo, R^{18} -cicloalquenilheteroarilo, y R^{18} -heterocicloalquenilheteroarilo; o

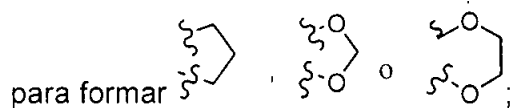


donde R^{23} números 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 0 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,

arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,
 cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,
 heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{NO}_2$, halo, HO-
 alcoxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$,
 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-}$
 $\text{heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})$ -
 $(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y
 $\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden estar ligados entre si



R^{19} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,
 cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,

heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{20} es arilo sustituido con halo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo,

y donde cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo en R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por

alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CN$, $-C(=NR^{11})R^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o



arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,
 cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,
 heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴,
 -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵),
 -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -
 N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-
 N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -
 N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-
 N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y
 -S(O)₂R²⁴; y donde cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo,
 heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo,
 alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo y
 heterocicloalquenilheteroarilo en R²³ está independientemente sin sustituir o
 sustituido con 1 a 5 grupos R²⁷ seleccionados independientemente del grupo
 formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,

arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo,
 cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo,
 heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, alquil- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$,
 -alquil- $\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente del grupo formado por H,
 alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo,
 alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo,
 R^{27} -alquilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilalquilo,
 R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilcicloalquilalquilo,
 R^{27} -heteroarilcicloalquilalquilo, R^{27} -arilheterocicloalquilalquilo,
 R^{27} -heteroarilheterocicloalquilalquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -arilcicloalquilo,
 R^{27} -heteroarilcicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -arilheterocicloalquilo,
 R^{27} -heteroarilheterocicloalquilo, R^{27} -alquenilo, R^{27} -arilalquenilo, R^{27} -cicloalquenilo,

R^{27} -arilcicloalquenilo, R^{27} -heteroarilcicloalquenilo, R^{27} -heterocicloalquenilo, R^{27} -arilheterocicloalquenilo, R^{27} -heteroarilheterocicloalquenilo, R^{27} -alquinilo, R^{27} -arilalquinilo, R^{27} -arilo, R^{27} -cicloalquilarilo, R^{27} -heterocicloalquilarilo, R^{27} -cicloalquenilarilo, R^{27} -heterocicloalquenilarilo, R^{27} -heteroarilo, R^{27} -cicloalquilheteroarilo, R^{27} -heterocicloalquilheteroarilo, R^{27} -cicloalquenilheteroarilo y R^{27} -heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{27} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$,

NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo);

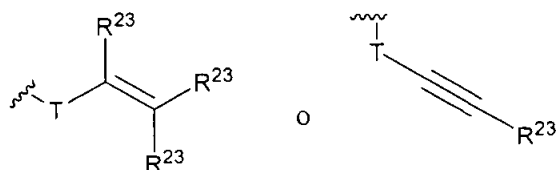
R²⁸ es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R²⁹ es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R³⁰ se selecciona independientemente del grupo formado por alquileno, arilalquileno, heteroarilalquileno, cicloalquilalquileno, heterocicloalquilalquileno, arilcicloalquilalquileno, heteroarilcicloalquilalquileno, arilheterocicloalquilalquileno, heteroarilheterocicloalquilalquileno, cicloalquileno, arilcicloalquileno, heteroarilcicloalquileno, heterocicloalquileno, arilheterocicloalquileno,

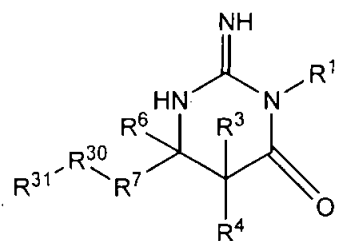
heteroarilheterocicloalquileno, alquenileno, arilalquenileno, cicloalquenileno, arilcicloalquenileno, heteroarilcicloalquenileno, heterocicloalquenileno, arilheterocicloalquenileno, heteroarilheterocicloalquenileno, alquinileno, arilalquinileno, arileno, cicloalquilarileno, heterocicloalquilarileno, cicloalquenilarileno, heterocicloalquenilarileno, heteroarileno, cicloalquilheteroarileno, heterocicloalquilheteroarileno, cicloalquenilheteroarileno y heterocicloalquenilheteroarileno, donde cada uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;

y
 R^{31} es

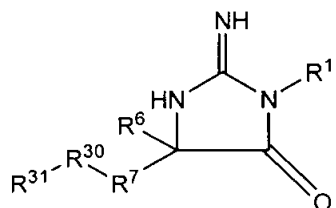


donde T es un enlace, $-O-((C(R^{23})(R^{23})))$ -, $-S-((C(R^{23})(R^{23})))$ -, $-N-((C(R^{23})(R^{23})))$ - o $-(C(R^{23})(R^{23}))_{1-3}$ -.

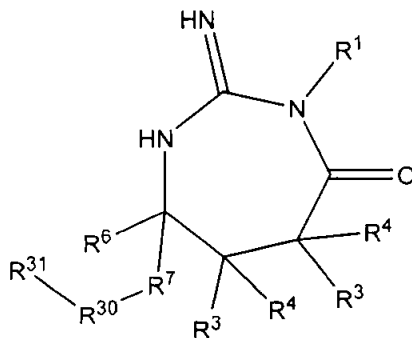
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguientes estructura



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura

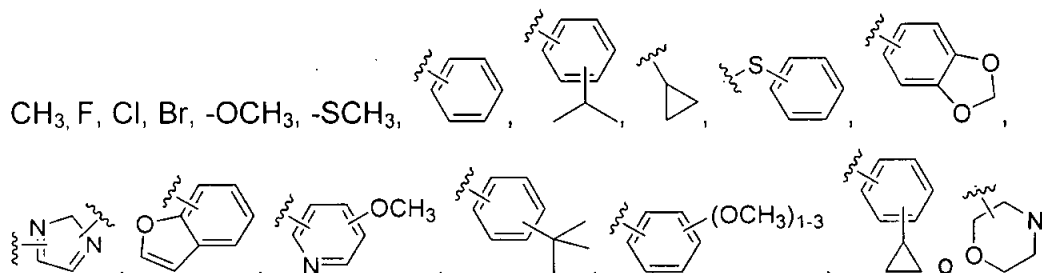


4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura



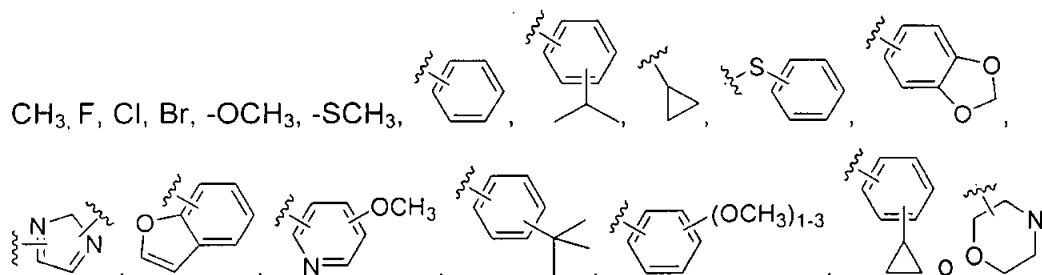
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o cicloalquilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R² es H.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R³ es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R²¹, heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R²¹, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, -OR⁹, cicloalquilo, o -SR¹⁹.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^3 es H, -



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, -OR⁹, cicloalquilo, o -SR¹⁹.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 es H, -



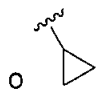
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde W es - C(O)-.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es - N(R⁵)-.

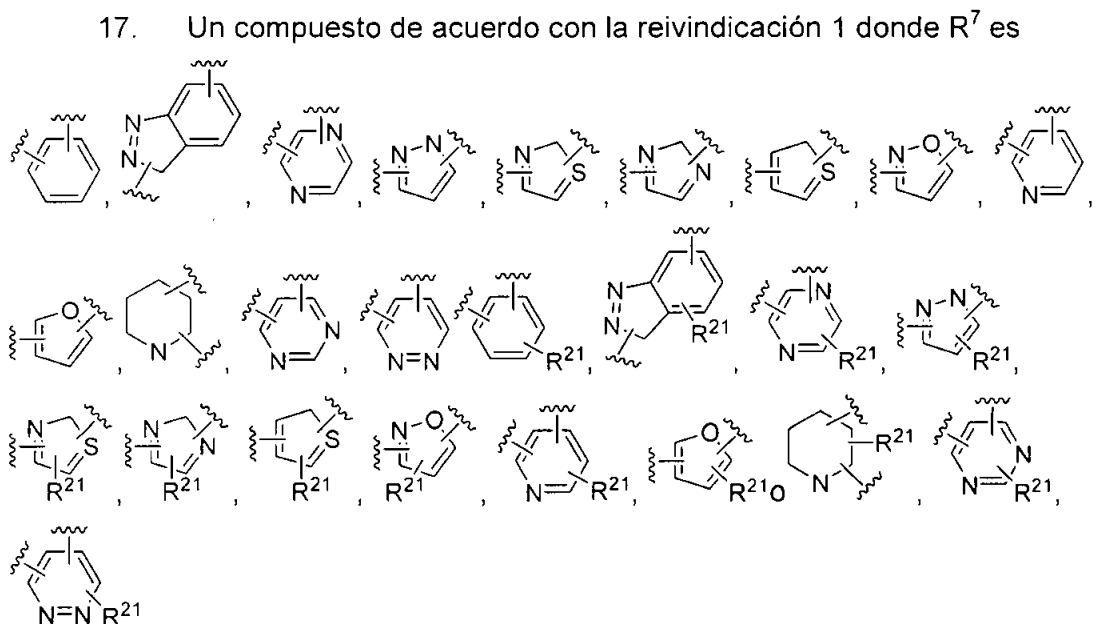
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 donde R^5 es H.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^6 es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^6 es $-\text{CH}_3$



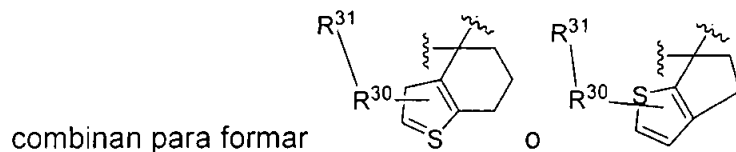
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^7 es arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo o alquileo, donde cada uno de dichos grupos R^7 está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} .



y

R^{21} es $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{CH}_3$ o halo.

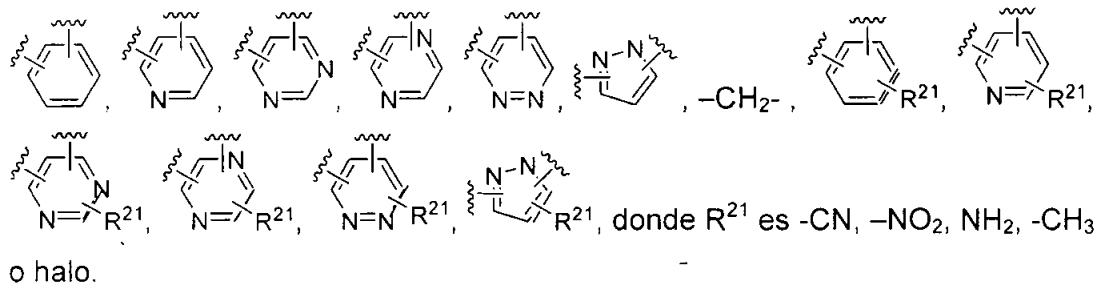
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^6 y R^7 se



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^{30} es arileno, heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo o alquileo, donde cada

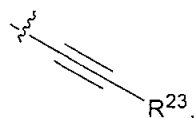
uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} .

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^{30} es



21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde T es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^{31} es



23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^{23} es H, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} o heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} .

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

W es $-\text{C}(\text{O})-$;

X es $-\text{N}(\text{R}^5)-$;

R^1 es H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo o cicloalquilo;

R^2 es H;

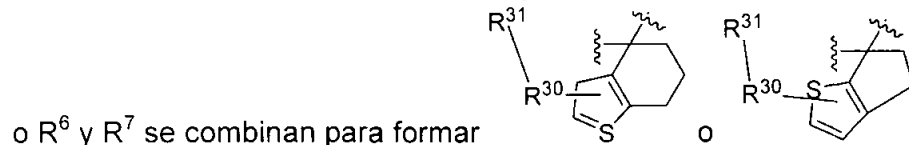
R^5 es H;

R^3 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, $-OR^9$, cicloalquilo, o $-SR^{19}$;

R^4 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , heteroarilo, heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, $-OR^9$, cicloalquilo, o $-SR^{19}$;

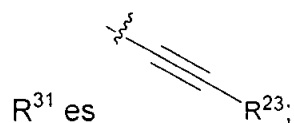
R^6 es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R^7 es arileno, heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno o alquileno, donde cada uno de dichos grupos R^7 está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;



R^{30} es arileno, heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno o alquileno, donde cada uno de dichos grupos R^{30} está independientemente insustituido o sustituido en 1 a 3 hidrógenos con 1 a 3 grupos R^{21} ;

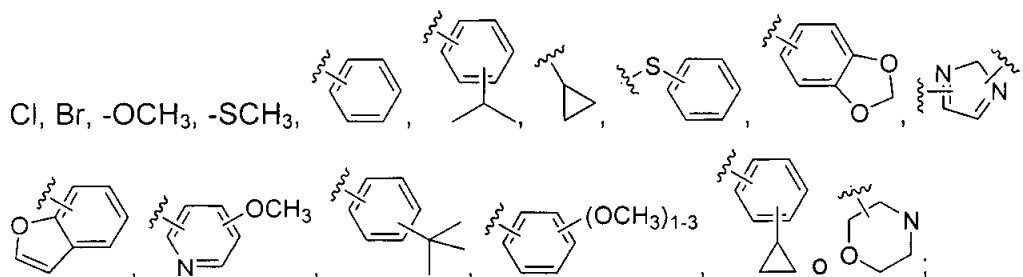
T es un enlace o $-CH_2-$;



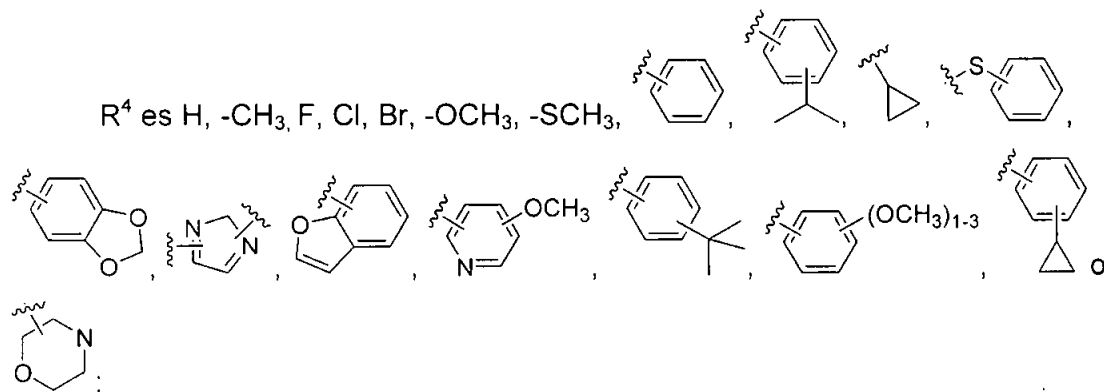
y

R^{23} es H, alquilo, alquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} , arilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} o heteroarilo sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} .

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 donde R^3 es H, -CH₃, F,



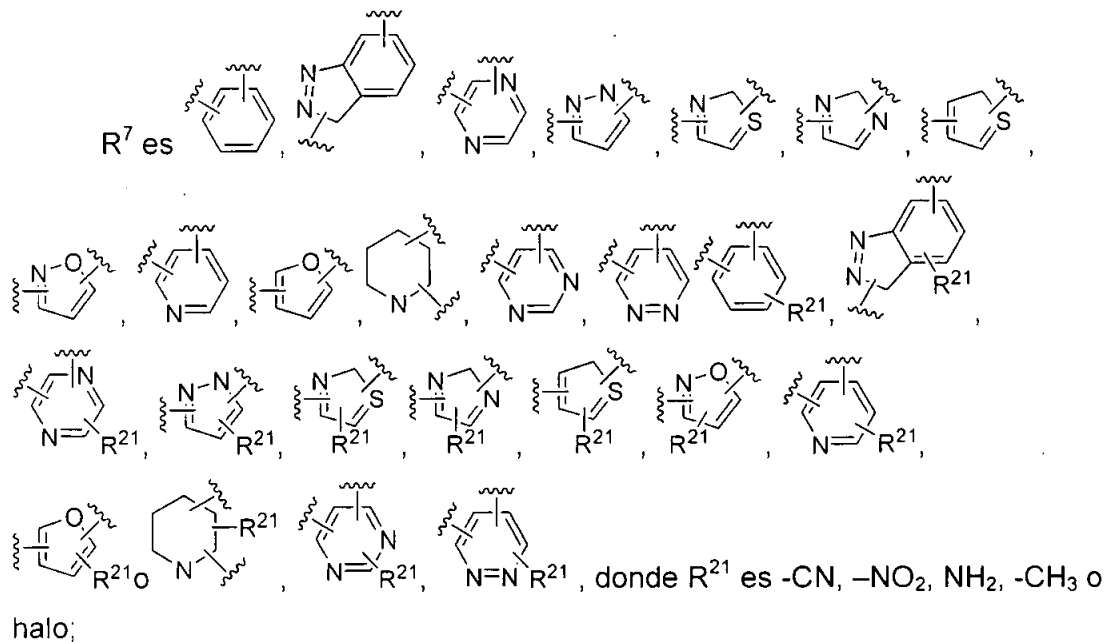
R^4 es H, -CH₃, F, Cl, Br, -OCH₃, -SCH₃,



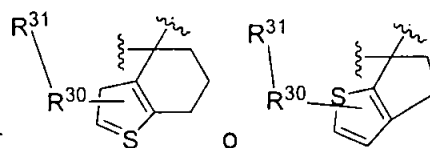
R^6 es -CH₃ o

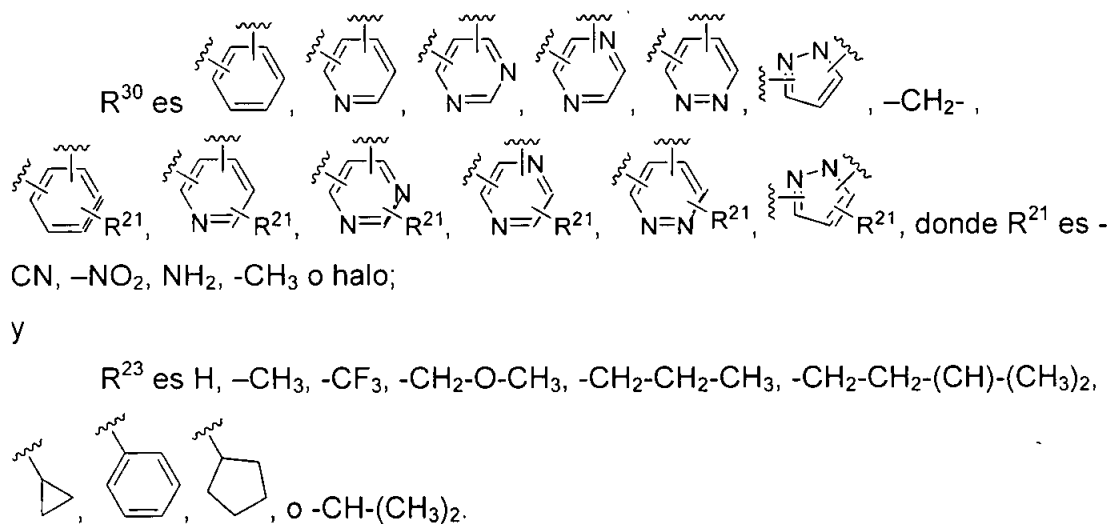


R^7 es

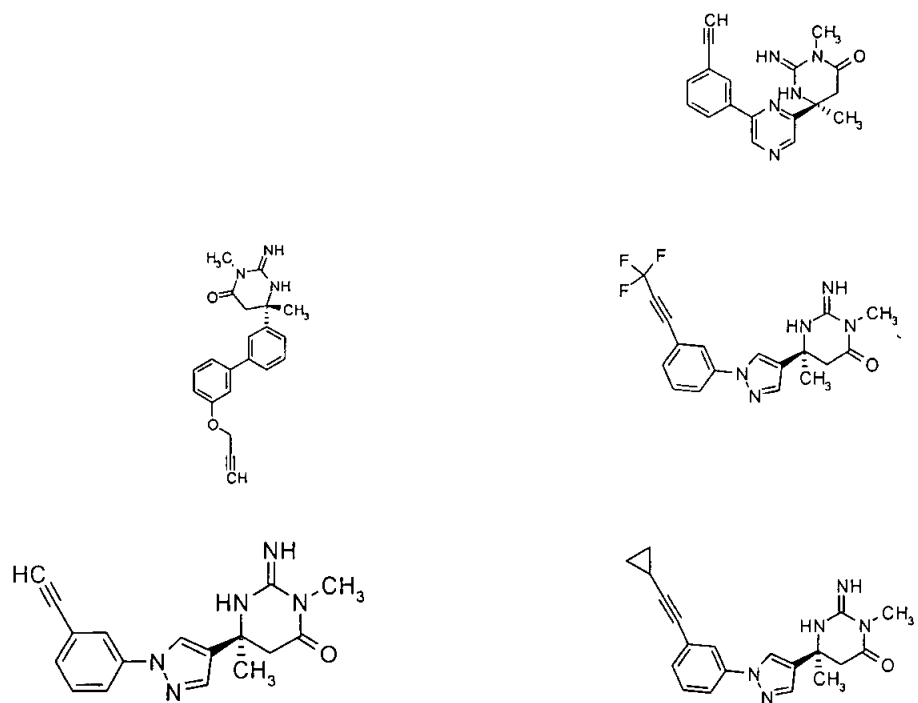


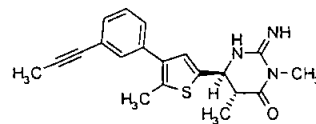
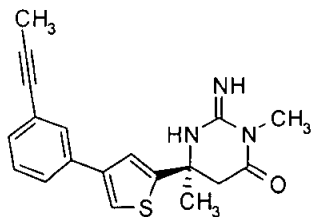
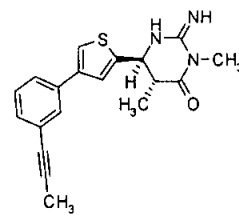
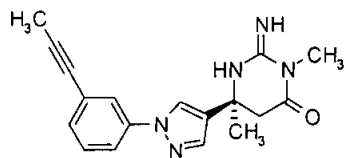
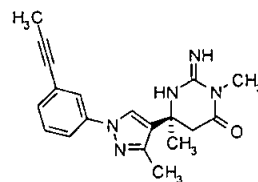
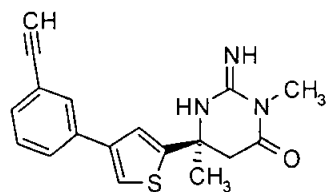
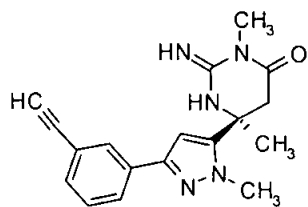
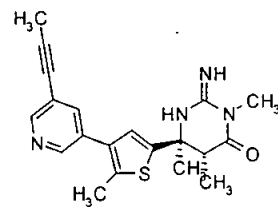
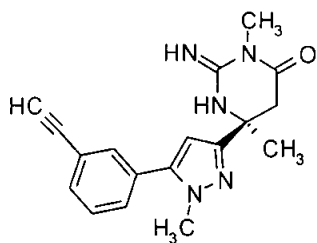
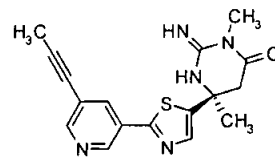
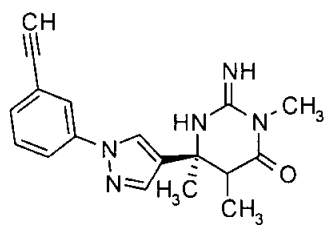
o R^6 y R^7 se combinan para formar

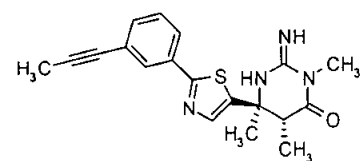
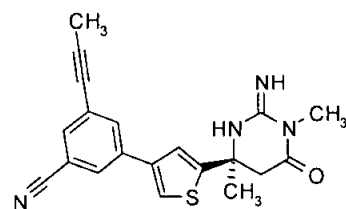
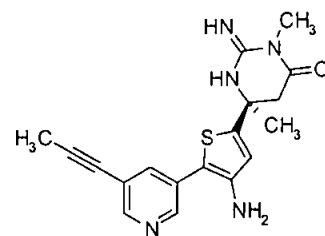
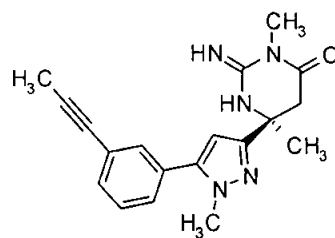
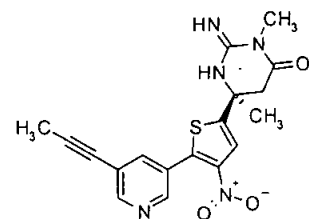
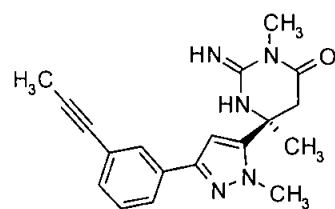
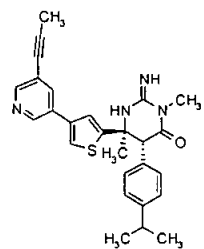
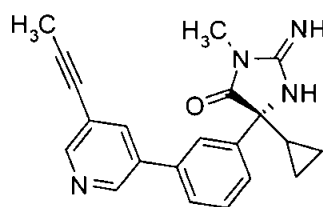
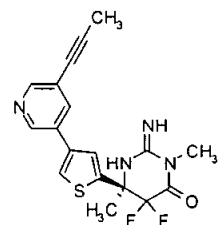
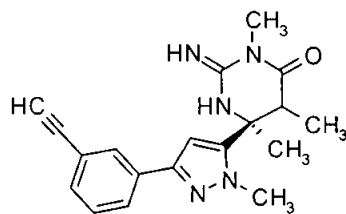
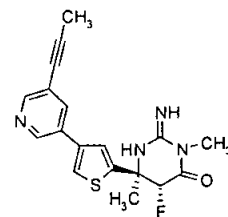
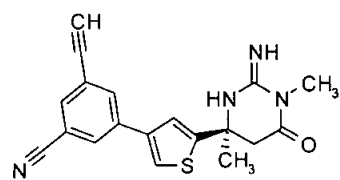


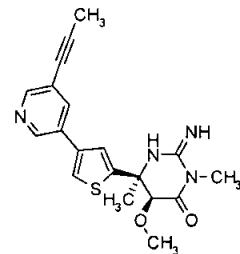
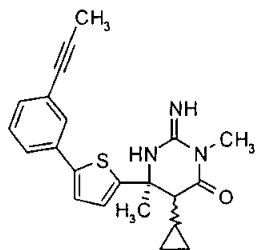
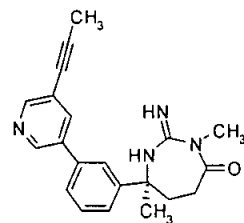
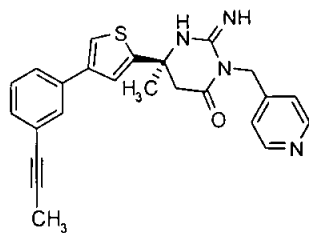
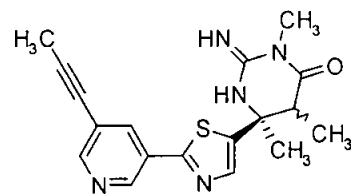
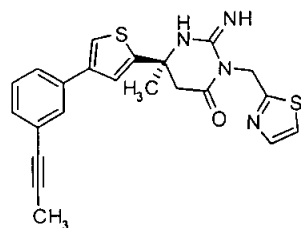
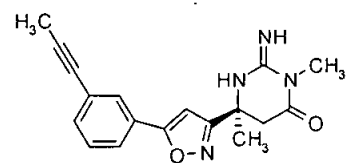
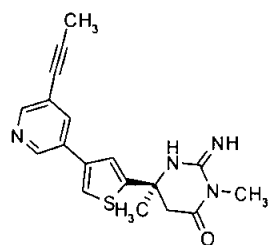
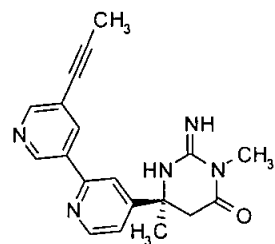
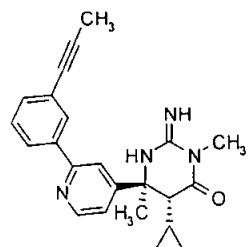
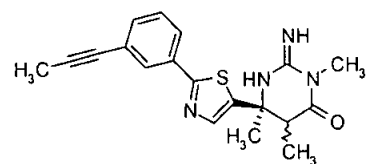
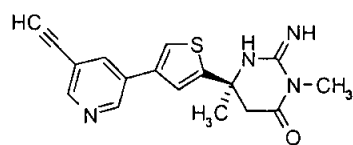


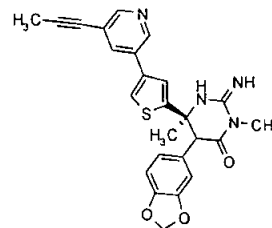
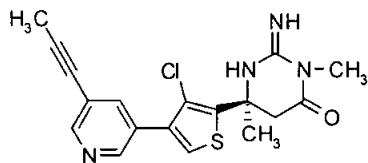
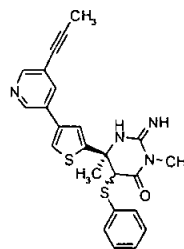
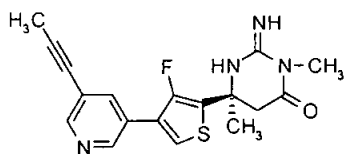
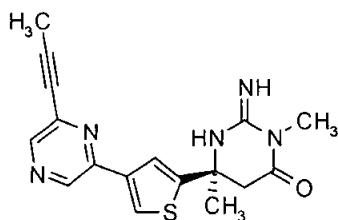
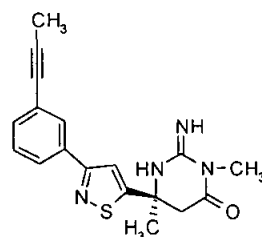
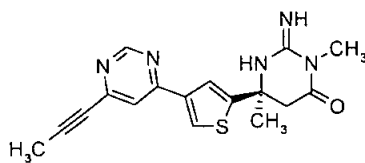
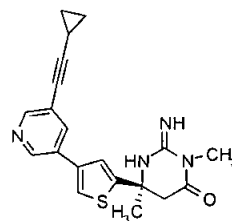
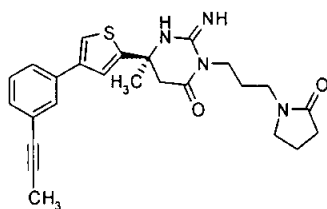
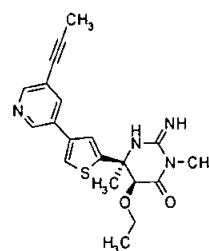
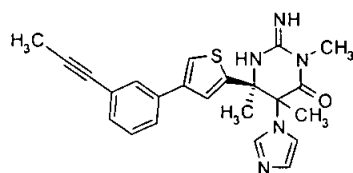
26. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

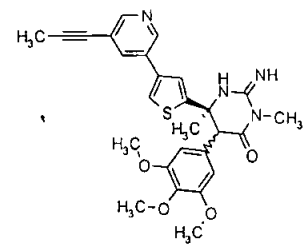
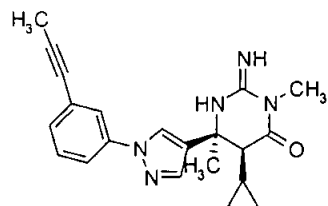
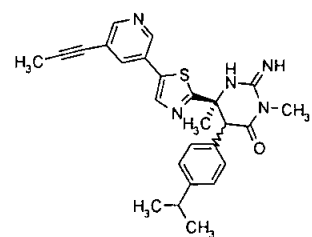
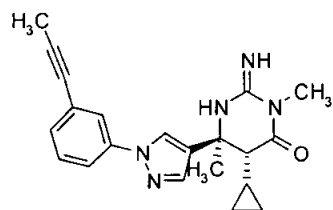
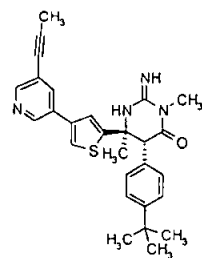
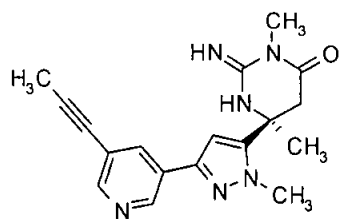
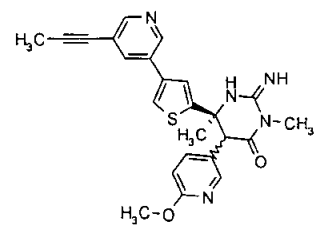
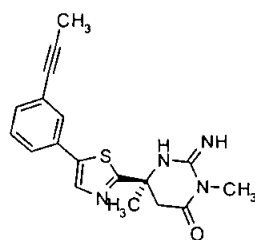
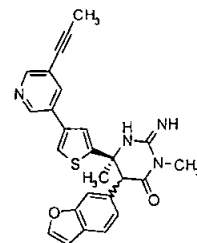
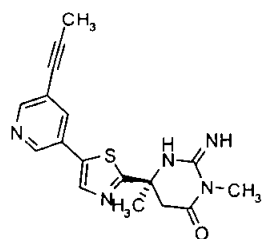
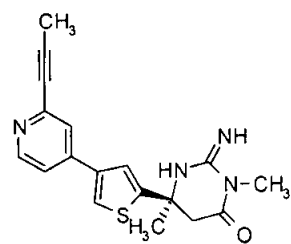
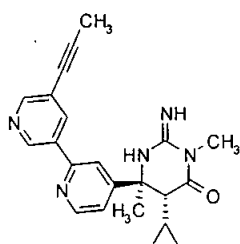


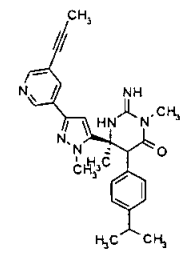
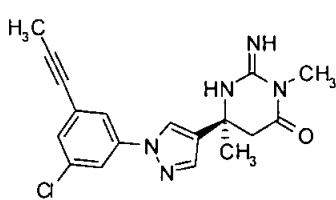
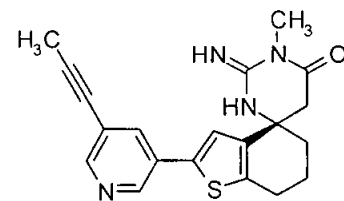
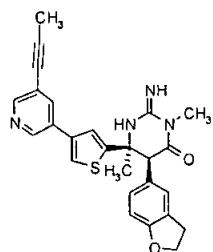
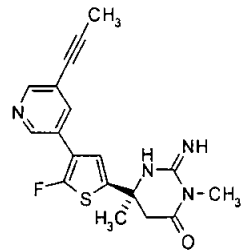
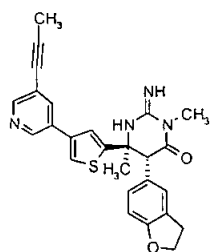
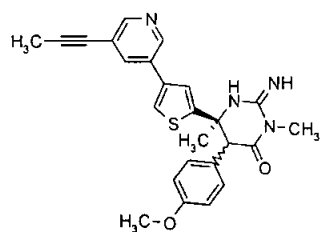
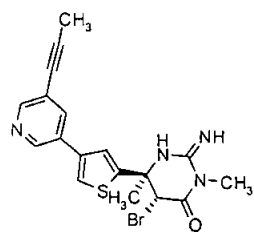
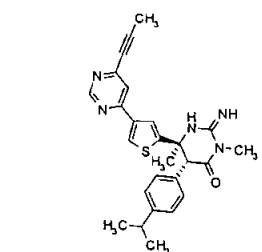
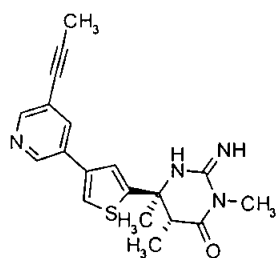
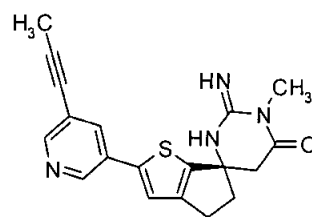
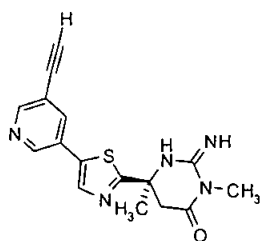


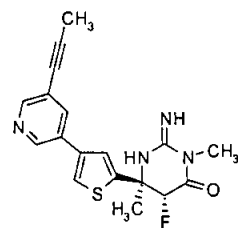
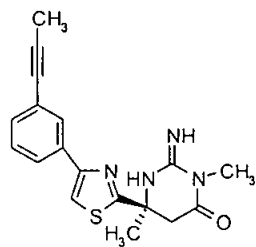
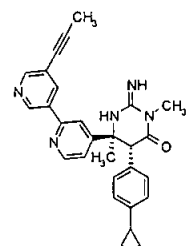
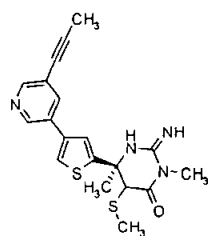
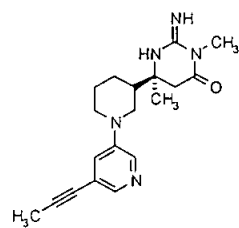
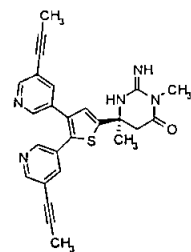
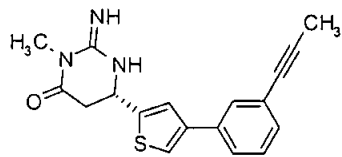
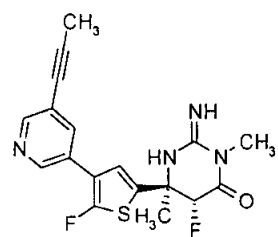
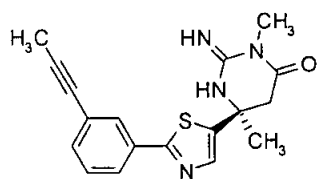


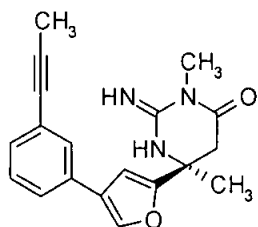
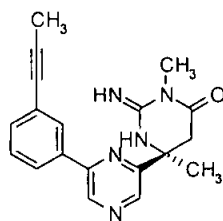
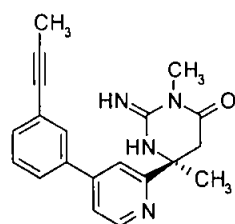
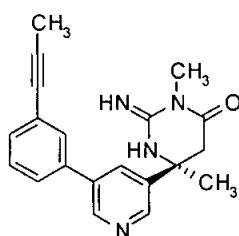
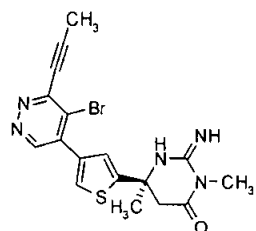
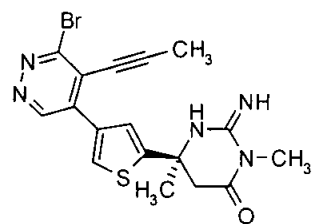
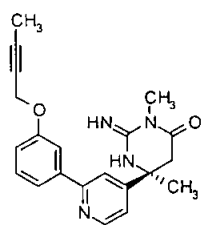


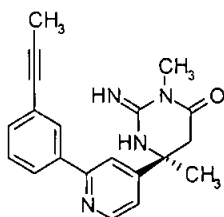
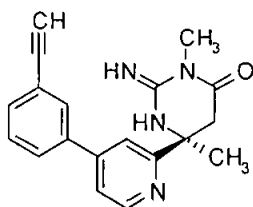
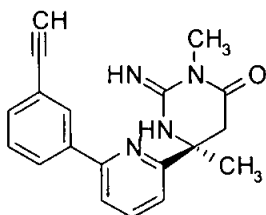
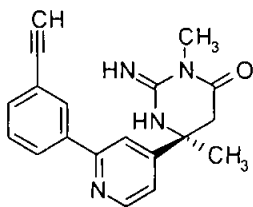
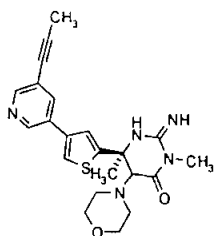












27. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador eficaz para uso farmacéutico.

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 y un portador eficaz para uso farmacéutico.

29. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento útil para inhibir la aspartil-proteasa.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, para la manufactura de un medicamento útil para inhibir la aspartil-proteasa.

31. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento útil para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y métodos para inhibir el Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoicas.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 31 donde se trata una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

34. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, para la manufactura de un medicamento útil para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y los métodos para inhibir el Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoicas.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34 donde se trata una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

36. El uso de acuerdo con la reivindicación 35 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

37. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de un inhibidor de colinesterasa o un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínico en un portador eficaz para uso farmacéutico.

38. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, y una cantidad eficaz de un inhibidor de colinesterasa o un agonista m_1 o un antagonista m_2 muscarínico en un portador eficaz para uso farmacéutico.

39. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de colinesterasa, para la manufactura de un medicamento útil para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 39 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

41. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en combinación con un inhibidor de colinesterasa, para la manufactura de un medicamento útil para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

42. El uso de acuerdo con la reivindicación 41 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

43. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroide, para la manufactura de un medicamento útil para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

44. El uso de acuerdo con la reivindicación 43 donde dicho inhibidor de HMG-CoA reductasa es atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

45. El uso de acuerdo con la reivindicación 44 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

46. El uso de acuerdo con la reivindicación 43 donde dicho agente antiinflamatorio no esteroide es ibuprofeno, relafen o naproxeno.

47. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

48. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en combinación con un inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroide, para la manufactura de un medicamento útil para tratar un enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

49. El uso de acuerdo con la reivindicación 48 donde dicho inhibidor de HMG-CoA reductasa es atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

50. El uso de acuerdo con la reivindicación 49 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

51. El uso de acuerdo con la reivindicación 48 donde dicho agente antiinflamatorio no esteroide es ibuprofeno, relafen o naproxeno.

52. El uso de acuerdo con la reivindicación 51 donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

53. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de un inhibidor de gamma secretasa; un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroide.

54. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, y una cantidad eficaz de un inhibidor de gamma secretasa; un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroide.

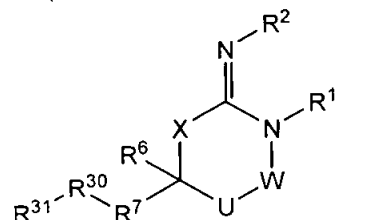
55. Uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por un inhibidor de colinesterasa, un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínico, inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un agente antiinflamatorio no esteroide, para la manufactura de un medicamento útil para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

56. Uso de por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por un inhibidor de colinesterasa, un agonista m_1 o antagonista m_2 muscarínico, un inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un agente antiinflamatorio no esteroide, para la manufactura de un medicamento útil para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

p.p.de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describen compuestos de fórmula I



o su estereoisómero, tautómero o sal o solvato aceptable para uso farmacéutico, U, W, X, R¹, R², R⁶, R⁷, R³⁰ y R³¹ son según lo descrito anteriormente en la memoria descriptiva.

También se describe el método para inhibir la aspartil-proteasa, y en particular, los métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas. También se describen métodos para tratar enfermedades cognitivas o neurodegenerativas utilizando los compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de colinesterasa o un agonista m₁ o antagonista m₂ muscarínico.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/146225 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 239/20 (2006.01) C07D 411/04 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
 C07D 401/10 (2006.01) C07D 417/10 (2006.01)
 C07D 403/04 (2006.01) C07D 495/20 (2006.01)
 C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

Township, New Jersey 07928 (US). MCKITTRICK, Brian [US/US]; 14 Millbrook Road, New Vernon, New Jersey 07976 (US). ZHU, Zhaoning [US/US]; 6 Cypress Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US).

(74) Agent: LEE, William, Y.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/013684

(22) International Filing Date: 7 June 2007 (07.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/812,744 12 June 2006 (12.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WU, Yusheng [US/US]; 235 East 40th Street, Apt. 20C, New York, New York 10016 (US). ISERLOH, Ulrich [DE/US]; 1110 Park Avenue, Apt. 2L, Hoboken, New Jersey 07030 (US). CUMMING, Jared [US/US]; 417 Center Street, Garwood, New Jersey 07027 (US). LIU, Xiaoxiang [CN/US]; 551 Cleveland Avenue, River Vale, New Jersey 07675 (US). MAZZOLA, Robert, D. [US/US]; 6 Greenwich Church Road, Stewartville, New Jersey 08886 (US). SUN, Zhong-Yue [CN/US]; 12 Stratton Court, Parlin, New Jersey 08859 (US). HUANG, Ying [CN/US]; 8 Ivy Terrace, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). STAMFORD, Andrew [AU/US]; 27 Overlook Road, Chatham

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

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

Declarations under Rule 4.17:

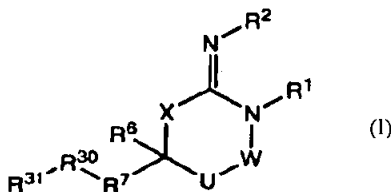
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/013684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/20 C07D401/04 C07D401/10 C07D403/04 C07D405/04
C07D409/14 C07D411/04 C07D417/04 C07D417/14 C07D495/20
A61K31/513 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/058311 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY [US]; ZHU ZHAONING [US]) 30 June 2005 (2005-06-30) Abstract; claims; page 17, lines 4-26.	1-56
P, X	WO 2006/138217 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY [US]; ZHU ZHAONING [US]) 28 December 2006 (2006-12-28) Abstract; claims; page 38, compound C6.	1-56
P, X	WO 2006/138264 A (SCHERING CORP [US]; ZHU ZHAONING [US]; MCKITTRICK BRIAN [US]; STAMFORD) 28 December 2006 (2006-12-28) Abstract; claims; examples e.g. page 52, H2, H4.	1-56

-/--

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2008

Date of mailing of the international search report

25/01/2008

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

Weisbrod, Thomas

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/013684

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 2007/114771 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERG STEFAN [SE]; HE) 11 October 2007 (2007-10-11) Abstract; claims. -----	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/013684

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 29-36, 39-52 and 55-56 are directed to therapeutic methods, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/013684

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058311	A	30-06-2005	AR 047050 A1	04-01-2006
			AU 2004299040 A1	30-06-2005
			BR PI0417697 A	03-04-2007
			CA 2548388 A1	30-06-2005
			CN 1913886 A	14-02-2007
			EP 1699455 A1	13-09-2006
			JP 2007513973 T	31-05-2007
			KR 20060123337 A	01-12-2006
			MX PA06006730 A	31-08-2006
WO 2006138217	A	28-12-2006	AR 054619 A1	04-07-2007
			US 2006287294 A1	21-12-2006
WO 2006138264	A	28-12-2006	AR 054617 A1	04-07-2007
			AU 2006259572 A1	28-12-2006
WO 2007114771	A	11-10-2007	NONE	



No. 08-129403-00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:37:50 Dep: 2020 NULCRACION
 Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 PASLNACIONAL
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 218

cio

CIA

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 ☐

Sandra Rodríguez
 Firma Responsable

Fecha 2008-04-28

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