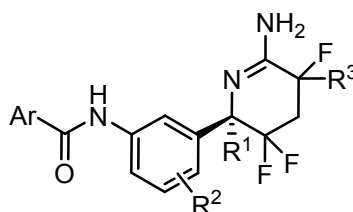


REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración, tal como la administración combinada, a un paciente que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente efectiva de 1) un inhibidor de BACE1 de Fórmula I



Fórmula I

en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furazanilo y 1,2,4-tiadiazolilo y en donde el Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R³ es alquilo C₁-C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido Aβ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco

antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de proteína Tau o un SSRI.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de BACE1 se selecciona del grupo que consiste en

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metilfuran-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-clorobenzamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-metoxipicolinamida;

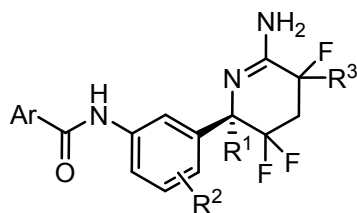
N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende 1) un inhibidor de BACE1 de Fórmula I



Fórmula I

en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furazanilo y 1,2,4-tiadiazolilo y en donde el Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R³ es alquilo C₁-C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido Aβ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI y un portador farmacéuticamente aceptable.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho inhibidor de BACE1 se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-((2R,5S)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metilfuran-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-clorobenzamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-metoxipicolinamida;

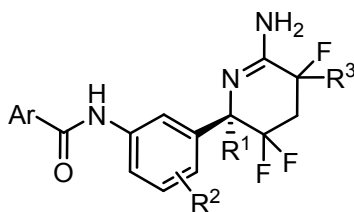
N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4 fluorofenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El uso de 1) un inhibidor de BACE1 de Fórmula I



Fórmula I

en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-

triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furazanilo y 1,2,4-tiadiazolilo y en donde el Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R³ es alquilo C₁-C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido Aβ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho inhibidor de BACE1 se selecciona del grupo de compuestos que consisten en

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metilfuran-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(metoxi-*d*3)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-clorobenzamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-metoxipicolinamida;

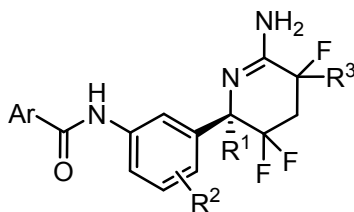
N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4 fluorofenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-5-(metoxi-*d*3)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto que es un inhibidor de BACE1 de Fórmula I



Fórmula I

en donde Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-

oxadiazolilo, furazanilo y 1,2,4-tiadiazolilo y en donde el Ar está opcionalmente sustituido con uno o más de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R¹ es alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃;

R³ es alquilo C₁-C₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y

un compuesto útil en la inmunoterapia de Tau activa o pasiva, un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido Aβ activa o pasiva, un antagonista de receptor de NMDA, un inhibidor de acetilcolina esterasa, un antiepiléptico, un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la agregación de Tau o un SSRI para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo.

8. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho inhibidor de BACE1 se selecciona del grupo de compuestos que consiste en

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-3-metilpicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirimidina-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-(difluorometil)oxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)oxazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-(fluorometil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil) tiazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-metilfuran-2-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(metoxi-*d*₃)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*R*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-4-clorobenzamida,

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-metoxipicolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4 fluorofenil)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-5-(metoxi-*d*3)picolinamida;

N-(3-((2*R*,5*S*)-6-amino-3,3,5-trifluoro-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-fluoro-3-metilpicolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto útil en la inmunoterapia de péptido A β pasiva que es un anticuerpo anti-péptido A β , tal como en donde dicho anticuerpo anti-péptido A β se selecciona del grupo que consiste en gantenerumab, solanezumab, aducanumab y crenezumab.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la agregación de proteína Tau, tal como TRX-0237, también conocido como azul de metileno; y un SSRI (inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo), tal como citalopram.

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un anticuerpo monoclonal anti-N3-pGlu Abeta.

12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un antagonista de receptor de NMDA, tal como memantina; y un inhibidor de acetilcolina esterasa, tal como donepezilo, rivastigmina o galantamina.

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un compuesto seleccionado de un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); un inhibidor de TNF α , tal como etanercept; e inhibidores de MAP cinasa p38, tales como VX-745 (5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona).

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método la administración combinada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dos componentes (1) un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un anticuerpo frente a Tau hiperfosforilada, tal como en donde la Tau hiperfosforilada se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo frente al epítipo pSer413 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS409 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS404 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS396 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo de conformación pS396/pS404 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo pS422 de proteína Tau hiperfosforilada, un anticuerpo frente al epítipo

pT212/pS214 de proteína Tau hiperfosforilada, y un anticuerpo frente al epítipo pT231/pS235 de proteína Tau hiperfosforilada.