



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 854**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06784753 .3**

96 Fecha de presentación : **12.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1896477**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Inhibidores de aspartil proteasa.**

30 Prioridad: **14.06.2005 US 690326 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2011

73 Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

72 Inventor/es: **McKittrick, Brian;**
Stamford, Andrew, W.;
Zhu, Zhaoning;
Huang, Ying y
Smith, Elizabeth, M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 854 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a inhibidores de aspartil proteasa, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas y a su uso como inhibidores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas protozoarias.

ANTECEDENTES

Hasta la fecha se conocen varias proteasas aspárticas, que incluyen pepsina A y C, renina, BACE, BACE 2, Napsina A y catepsina D, que se han implicado en afecciones patológicas. Se ha establecido bien el papel del sistema de renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la presión sanguínea y equilibrio hidroelectrolítico (Oparil, S, y col. N Engl J Med 1974; 291: 381-401/446-57). El octapéptido Angiotensina-II, un potente vasoconstrictor y estimulador para la liberación de aldosterona renal, se procesó a partir del decapeptido precursor Angiotensina-I, que, a su vez, se procesa a partir de angiotensinógeno por la enzima renina. También se ha observado que la angiotensina-II desempeña papeles en el crecimiento de células de músculo liso vascular, inflamación, generación de especies reactivas de oxígeno y trombosis e influye en la aterogénesis y lesión vascular. Clínicamente, el beneficio de la interrupción de la generación de angiotensina-II por antagonismo de la conversión de angiotensina-I se ha conocido bien y existen varios fármacos inhibidores de ACE en el mercado. Se espera que el bloqueo de la conversión temprana de angiotensinógeno a angiotensina-I, es decir, la inhibición de la enzima renina, tenga efectos similares pero no idénticos. Ya que la renina es una aspartil proteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se piensa que habría efectos adversos menos frecuentes para controlar la presión sanguínea elevada y síntomas relacionados regulados por angiotensina-II por su inhibición.

Otra proteasa, la Catepsina-D, está implicada en la biogénesis lisosómica y dirección de proteínas y también puede estar implicada en el procesamiento de antígenos y presentación de fragmentos peptídicos. Se ha vinculado con numerosas enfermedades que incluyen la Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de tejido conectivo, distrofia muscular y cáncer de mama.

La Enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que finalmente es mortal. La progresión de la enfermedad está asociada con pérdida gradual de función cognitiva relacionada con la memoria, razonamiento, orientación y criterio. Los cambios conductuales que incluyen confusión, depresión y agresión también se manifiestan

cuando progresa la enfermedad. Se piensa que la disfunción cognitiva y conductual se produce por función neuronal alterada y pérdida neuronal en el hipocampo y la corteza cerebral. Los tratamientos de AD actualmente disponibles son paliativos y aunque mitigan los trastornos cognitivos y conductuales, no previenen la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de tratamientos de AD que detengan la progresión de la enfermedad.

Los distintivos patológicos de la AD son el depósito de placas extracelulares de β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares intracelulares que comprenden la proteína fosforilada de forma anormal tau. Los individuos con AD muestran depósitos característicos de $A\beta$ en regiones cerebrales que se sabe que son importantes para la memoria y la cognición. Se piensa que el $A\beta$ es el agente causal fundamental de la pérdida y disfunción de células neuronales que está asociada con el deterioro cognitivo y conductual. Las placas amiloides consisten predominantemente en péptidos $A\beta$ que comprenden 40-42 restos aminoacídicos, que se obtienen del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). La APP se procesa mediante múltiples actividades proteasa distintas. Los péptidos $A\beta$ se producen por la escisión de APP por la β -secretasa en la posición correspondiente al extremo N de $A\beta$ y en el extremo C por la actividad γ -secretasa. La APP también se escinde por la actividad α -secretasa que da como resultado el fragmento secretado, no amiloidogénico conocido como APP soluble.

Una aspartil proteasa conocida como BACE-1 se ha identificado como la actividad β -secretasa responsable de la escisión de APP en la posición correspondiente al extremo N de los péptidos $A\beta$.

Las pruebas bioquímicas y genéticas acumuladas respaldan un papel central de $A\beta$ en la etiología de AD. Por ejemplo, el $A\beta$ ha mostrado que es tóxico para células neuronales *in vitro* y cuando se inyecta en cerebros de roedores. Además, se conocen formas hereditarias de AD de aparición temprana en las que están presentes mutaciones bien definidas de APP o las presenilinas. Estas mutaciones aumentan la producción de $A\beta$ y se consideran causales de AD.

Ya que los péptidos $A\beta$ se forman como resultado de la actividad β -secretasa, la inhibición de BACE-1 debe inhibir la formación de péptidos $A\beta$. Por tanto, la inhibición de BACE-1 es un enfoque terapéutico para el tratamiento de AD y otras enfermedades cognitivas y neurodegenerativas provocadas el depósito de placa $A\beta$.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se ha demostrado clínicamente que compuestos tales como indinavir, ritonavir y saquinavir, que son inhibidores de la aspartil proteasa de VIH dan como resultado una disminución de la carga vírica. Como tales, se esperaría que los

compuestos descritos en el presente documento fueran útiles para el tratamiento del SIDA. Tradicionalmente, un objetivo principal para los investigadores ha sido la VIH-1 proteasa, una aspartil proteasa relacionada con renina.

5 Además, el virus de la leucemia de linfocitos T humana de tipo I (HTLV-I) es un retrovirus humano que se ha asociado clínicamente con la leucemia de linfocitos T del adulto y otras enfermedades crónicas. Como otros retrovirus, el HTLV-I requiere una aspartil proteasa para procesar proteínas precursoras víricas, que producen viriones maduros. Esto hace de la proteasa una diana atractiva para el diseño de inhibidor. (Moore, y col. Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection 55th Southeast
10 Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, EEUU 16-19 de noviembre, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004: 137641 CAPLUS).

Las plasmepsinas son enzimas aspartil proteasa esenciales del parásito palúdico. Los compuestos para la inhibición de las aspartil proteasas plasmepsinas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de la malaria. (Freire, y col. documento WO
15 2002074719. Na Byoung-Kuk, y col., Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates, Korean Journal of Parasitology (junio de 2004), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800). Además, los compuestos usados para dirigir las aspartil proteasas plasmepsinas (por ejemplo, I, II, IV y HAP) se han usado para destruir los parásitos palúdicos, por tanto, para tratar pacientes afectados de este modo.

20 Los compuestos que actúan como inhibidores de aspartil proteasas se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/058311.

El documento WO/9304047 describe compuestos que tienen un núcleo de quinazolin-2-(ti)ona. El documento afirma que los compuestos descritos en ese documento son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

25 La Publicación de Estados Unidos Nº 2005/0282826 A1 describe difenilimidazopirimidina o -imidazol aminas, que se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, la prevención o la mitigación de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos de β -amiloide o niveles de β -amiloide elevados en un paciente. Las patologías que se mencionan en la publicación incluyen la enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve,
30 síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandesa, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

La Publicación de Estados Unidos Nº 2005/0282825 A1 describe amino-5,5-difenilimidazolonas, que se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, la prevención o la mitigación de una enfermedad o trastorno caracterizado por depósitos de β -amiloide o
35 niveles de β -amiloide elevados en un paciente. Las patologías que se mencionan en la

publicación incluyen la enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandesa, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

Otras publicaciones que han desvelado compuestos que son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer incluyen el documento WO 2006/044497, que desvela compuestos de espiropiperidina que se dice que son inhibidores de β -secretasa y el documento WO 2006/041404, que desvela compuestos amino sustituidos que se dice que son útiles para el tratamiento o la profilaxis de patologías relacionadas con A β .

Los documentos EP 1 295 884, EP 1 295 885, EP 1 340 760, EP 1 340 761 y WO 03/027115 desvelan derivados sustituidos de 2-pirimidinil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 7-pirimidinil-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-5(H)ona y su uso para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa provocada por actividad anormal de GSK3 β o GSK3 β y cdk5/p25, tal como la enfermedad de Alzheimer.

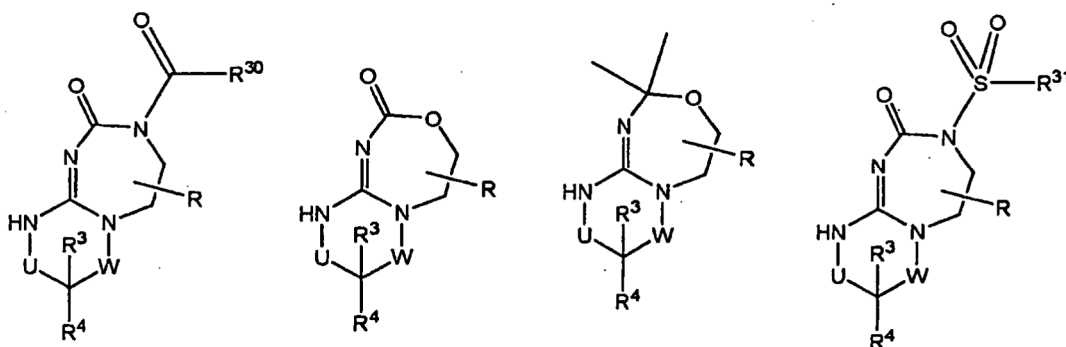
El documento WO 2005/053811 describe un polinucleótido recombinante que codifica un polipéptido de superficie celular que comprende un motivo de partición de biomolécula y un procedimiento para tratar un trastorno caracterizado por retención intracelular de polipéptidos, tal como la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO 2006/041404 se refiere a compuestos de pirimidinona sustituidos y su uso para el tratamiento de patologías relacionadas con proteína amiloide β , tales como alteración cognitiva, enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y demencia.

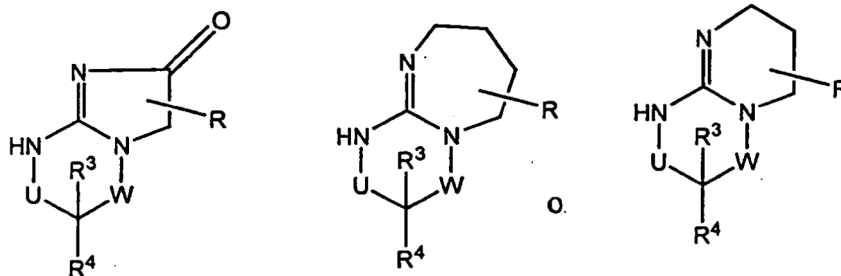
En el documento WO 2006/065277 también se desvelan inhibidores de aspartil proteasa heterocíclicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

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



5



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que

W es $-C(=O)-$;

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

R es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-NO_2$, halo, HO-alcoxilalquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)NHR^{31}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(\text{alquilo})_2$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-SR^{30}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(\text{alquilo})$, $-S(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-S(O)NH(\text{arilo})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{30}$, $-S(O)_2NH(\text{heterocicloalquilo})$, $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$, $-S(O)_2N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{31}$, $-O$ -heterocicloalquilo, $-O$ -cicloalquilalquilo, $-O$ -heterocicloalquilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{31}$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-N(\text{arilalquilo})_2$, $-N(\text{arilalquil})$ - $(\text{heteroarilalquilo})$, $-NHC(O)R^{31}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$, $-NHC(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2R^{31}$, $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})S(O)_2NH(\text{alquilo})$ y $-N(\text{alquil})S(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

25 R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,

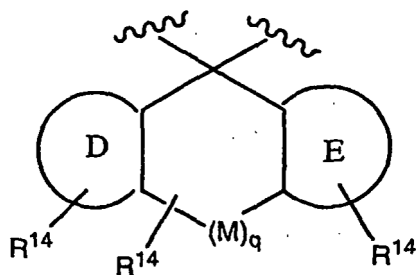
30

arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, -OR¹⁵, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -NO₂, -N=C(R⁸)₂ y -N(R¹¹)(R¹²);

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, 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 y -C(=NOH)R⁸;

o R³ y R⁴, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴, en el que uno, dos o tres carbonos del anillo están reemplazados opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; o

o R³, R⁴, D y E juntos son



en el que D o E es cicloalquenileno, heterocicloalquenileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno,

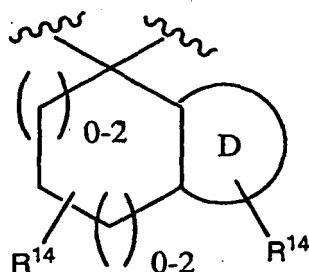
M es -O-, -C(O)-, -S-, -CH₂-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-;

en el que de uno a cinco carbonos del anillo están reemplazados por -O-, -C(O)-, -S-, -

C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-;

q es 0, 1 ó 2;

o R³, R⁴ y D juntos son

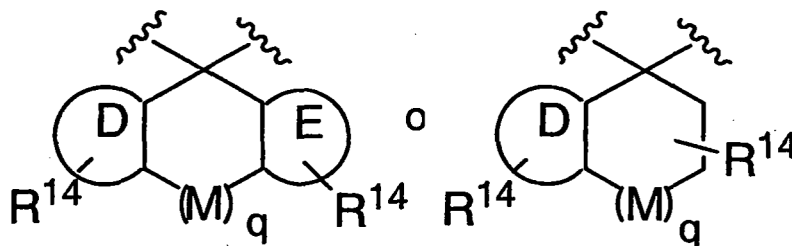


5 en el que D es cicloalquenileno, heterocicloalquenileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno,

en el que de uno a cinco carbonos del anillo están reemplazados por -O-, -C(O)-, -S-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-;

10 R¹⁴ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo; cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, 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, -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) y -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

20 con las siguientes condiciones de que R³ y R⁴ no puedan combinarse para formar dichos grupos multicíclicos



en los que

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

D y E son independientemente arileno o heteroarileno;

5 y q es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando q es 2, un M deba ser un átomo de carbono y cuando q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace;

y con la condición de que cuando hay al menos dos heteroátomos presentes, no pueda haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en los sistemas de anillos descritos anteriormente;

10 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, 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 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

o R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R^{14} , en el que uno, dos o tres carbonos del anillo están reemplazados opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{N}(\text{R}^5)-$;

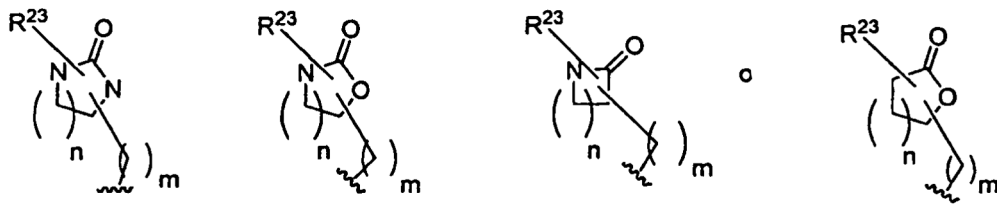
25 R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,

heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶) y -CN;

R¹⁴ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, 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, -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) y -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

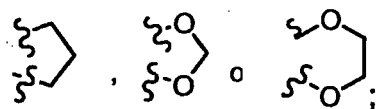
R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, R¹⁸-alquilo, R¹⁸-arilalquilo, R¹⁸-heteroarilalquilo, R¹⁸-cicloalquilalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilalquilo, R¹⁸-arilcicloalquilalquilo, R¹⁸-heteroarilcicloalquilalquilo, R¹⁸-arilheterocicloalquilalquilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquilalquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-arilcicloalquilo, R¹⁸-heteroarilcicloalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilo, R¹⁸-arilheterocicloalquilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquilo, R¹⁸-alquenilo, R¹⁸-arilalquenilo, R¹⁸-cicloalquenilo, R¹⁸-arilcicloalquenilo, R¹⁸-heteroarilcicloalquenilo, R¹⁸-heterocicloalquenilo, R¹⁸-

arilheterocicloalquenilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquenilo, R¹⁸-alquinilo, R¹⁸-arilalquinilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-cicloalquilarilo, R¹⁸-heterocicloalquilarilo, R¹⁸-cicloalquenilarilo, R¹⁸-heterocicloalquenilarilo, R¹⁸-heteroarilo, R¹⁸-cicloalquilheteroarilo, R¹⁸-heterocicloalquilheteroarilo, R¹⁸-cicloalquenilheteroarilo, y R¹⁸-heterocicloalquenilheteroarilo; o R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son



en los que R²³ supone de 0 a 5 sustituyentes, m es de 0 a 6 y n es de 0 a 5;

R¹⁸ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, -NO₂, halo, HO-alcoxilalquilo, -CF₃, -CN, alquil-CN, -C(O)R¹⁹, -C(O)OH, -C(O)OR¹⁹, -C(O)NHR²⁰, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂-C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR¹⁹, -S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂, -S(O)₂N(alquil)(arilo), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocicloalquilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alquilo)₂, -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquil)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo); o dos restos R¹⁸ en carbonos adyacentes están opcionalmente enlazados para formar



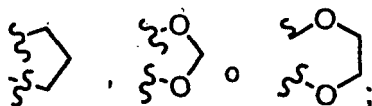
- 5 R^{19} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
- 10 cicloalquenilheteroarilo, o heterocicloalquenilheteroarilo, R^{20} es arilo sustituido con halo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
- 15 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
- 20 heterocicloalquenilheteroarilo, y en los que
- 25 cada uno del 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,
- 30 heterocicloalquenilheteroarilo, en R , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , 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 entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ y -S(O)₂R¹⁵;

y en los que 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 R²¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R²² seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,

heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

o dos restos R^{21} o dos restos R^{22} en carbonos adyacentes están opcionalmente enlazados para formar



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

R^{23} es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-$

$N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ y $-S(O)_2R^{24}$; y en los que 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 independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, alquil- $C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, alquil- $N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ y $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,

heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo,
 arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, R²⁷-alquilo, R²⁷-arilalquilo, R²⁷-
 5 heteroarilalquilo, R²⁷-cicloalquialquilo, R²⁷-heterocicloalquialquilo, R²⁷-
 arilcicloalquialquilo, R²⁷-heteroarilcicloalquialquilo, R²⁷-arilheterocicloalquialquilo, R²⁷-
 heteroarilheterocicloalquialquilo, R²⁷-cicloalquilo, R²⁷-arilcicloalquilo, R²⁷-
 heteroarilcicloalquilo, R²⁷-heterocicloalquilo, R²⁷-arilheterocicloalquilo, R²⁷-
 heteroarilheterocicloalquilo, R²⁷-alquenilo, R²⁷-arilalquenilo, R²⁷-cicloalquenilo, R²⁷-
 10 arilcicloalquenilo, R²⁷-heteroarilcicloalquenilo, R²⁷-heterocicloalquenilo, R²⁷-
 arilheterocicloalquenilo, R²⁷-heteroarilheterocicloalquenilo, R²⁷-alquinilo, R²⁷-arilalquinilo,
 R²⁷-arilo, R²⁷-cicloalquilarilo, R²⁷-heterocicloalquilarilo, R²⁷-cicloalquenilarilo, R²⁷-
 heterocicloalquenilarilo, R²⁷-heteroarilo, R²⁷-cicloalquilheteroarilo, R²⁷-
 heterocicloalquilheteroarilo, R²⁷-cicloalquenilheteroarilo y R²⁷-
 15 heterocicloalquenilheteroarilo;
 R²⁷ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste
 en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquialquilo, heterocicloalquialquilo,
 arilcicloalquialquilo, heteroarilcicloalquialquilo, arilheterocicloalquialquilo,
 heteroarilheterocicloalquialquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 20 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo,
 arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 25 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, -NO₂, halo, -CF₃, -CN, alquil-CN,
 -C(O)R²⁸, -C(O)OH, -C(O)OR²⁸, -C(O)NHR²⁹, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -
 C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR²⁸, -S(O)₂R²⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -
 S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR²⁸, -S(O)₂NH(arilo), -
 S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂, -S(O)₂N(alquil)(arilo), -OH, -OR²⁹, -O-
 30 heterocicloalquilo, -O-cicloalquialquilo, -O-heterocicloalquialquilo, -NH₂, -NHR²⁹, -
 N(alquilo)₂, -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquil)(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂, -
 NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -
 N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alquilo), -
 NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo);
 35 R²⁸ es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; cicloalquialquilo, heterocicloalquialquilo,

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

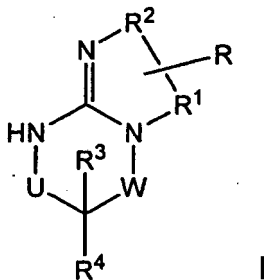
R^{29} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 10 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,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

R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 20 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,
 heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo,
 25 arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo,
 cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-$
 $N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-$
 $N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$; y

R^{31} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 30 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,
 35 arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo,

heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo y heterocicloalquenilheteroarilo.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 4, 6, 8, 10, 13, 15 ó 18 que tienen la fórmula estructural I



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos,

- 10 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención comprende el uso de un compuesto de acuerdo con la invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para inhibir las aspartil proteasas.

- 15 Más específicamente, la invención comprende: el uso para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva u otra enfermedad modulada por la inhibición de la renina; el uso para la preparación de un medicamento para tratar el Virus de la Inmunodeficiencia Humana; el uso para la preparación de un medicamento para tratar una
- 20 enfermedad cognitiva o neurodegenerativa tal como la Enfermedad de Alzheimer; el uso para la preparación de un medicamento para inhibir las plasmepinas I y II para el tratamiento de la malaria; el uso para la preparación de un medicamento para inhibir la Catepsina D para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer, cáncer de mama y cáncer de ovario; y el uso para la preparación de un medicamento para inhibir enzimas protozoarias, por ejemplo, la inhibición de
- 25 plasmodium falciparum, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Dicho medicamento está en una forma para la administración de al menos un compuesto de acuerdo con la invención a un paciente que necesita dicho tratamiento. En particular, la invención comprende el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para tratar la Enfermedad de Alzheimer.

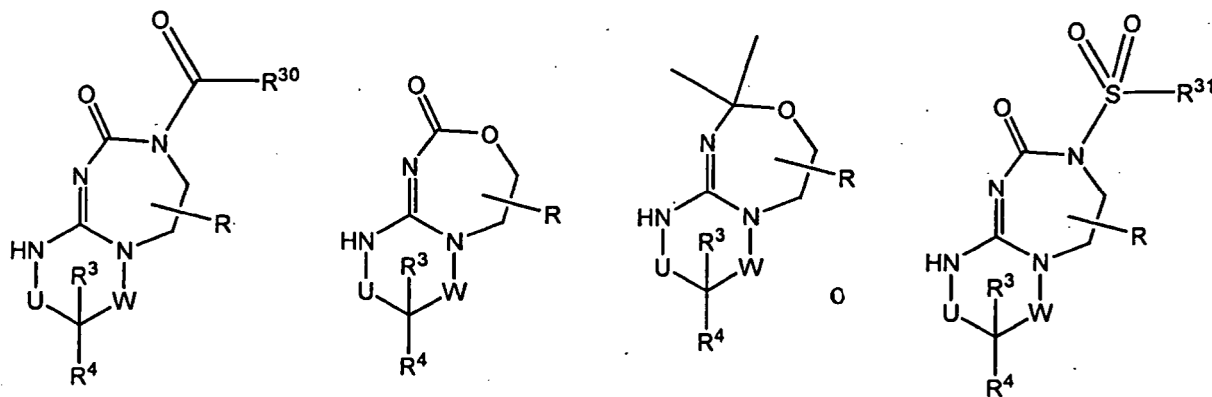
En otro aspecto, la invención comprende el uso de un compuesto de acuerdo con la invención o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para tratar la Enfermedad de Alzheimer, estando el medicamento en una forma de administración que comprende una combinación de al menos un compuesto de fórmula I y un inhibidor de colinesterasa o un agonista muscarínico de m_1 o antagonista de m_2 .

En un aspecto final, la invención se refiere a un kit que comprende, en recipientes separados en una composición farmacéutica de un solo envase para su uso en combinación, en la que un recipiente comprende un compuesto de acuerdo con la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un segundo recipiente comprende un inhibidor de colinesterasa o un agonista muscarínico de m_1 o antagonista de m_2 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, las cantidades combinadas que son una cantidad eficaz para tratar una enfermedad cognitiva o una enfermedad neurodegenerativa tal como la Enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

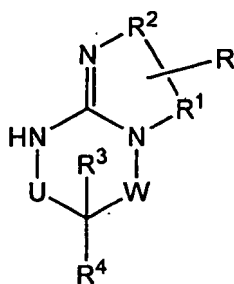
En general, se entiende que los grupos divalentes, por ejemplo aquellos en los que $-R^1-$ R^2- es -alqueno-O-C(O)-, deben leerse de izquierda a derecha.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos de las siguientes estructuras:



Como alternativa, otro grupo de compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos en los que R es de 1 a 3 y R es alquilo, halo, $-C(O)R^{30}$ o $-S(O)_2R^{31}$, aún más preferentemente en los que R^{30} o R^{31} es alquilo.

Otro grupo de compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula I



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que

W es -C(O)-;

5 U es un enlace;

-R¹-R²- es -alquileo-O-C(O)-;

R es halo;

R³ es alquilo;

R⁴ es aril-R²¹;

10 R²¹ es aril-R²²;

y

R²² es -CN.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es -C(O)-;

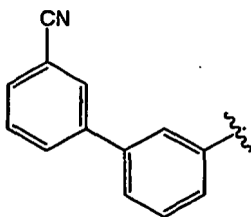
15 U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-C(R)₂-O-C(O)-;

R es F;

R³ es -CH₃;

y R⁴ es



20

Son compuestos más preferidos de la invención los compuestos de fórmula I, en la que

W es -C(O)-;

U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-N(R⁵)-C(O)-;

25 R es -C(O)R₃₀;

R^3 es alquilo;
 R^4 es aril- R^2 ;
 R^{21} es aril- R^{22} ;
 R^{22} es -CN;

5 y

R^{30} es alquilo.

Son compuestos más preferidos de la invención los compuestos de fórmula I, en la que
W es -C(O)-;

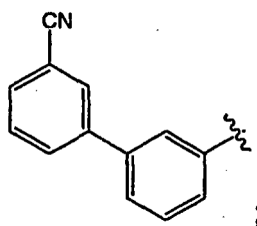
U es un enlace;

10 - R^1 - R^2 - es -CH₂-CH₂-N(R^5)-C(O)-;

R es -C(O) R^{30} ;

R^3 es -CH₃;

R^4 es



15 y

R^{30} es -CH₃.

Son compuestos más preferidos de la invención los compuestos de fórmula I, en la que
W es -C(O)-;

U es un enlace;

20 - R^1 - R^2 - es -CH₂-CH₂-N(R^5)-C(O)-;

R es -S(O)₂ R^{31} ;

R^3 es alquilo;

R^4 es aril- R^{21} ;

R^{21} es aril- R^{22} ;

25 R^{22} es -CN;

y

R^{31} es alquilo.

Son compuestos más preferidos de la invención los compuestos de fórmula I, en la que
W es -C(O)-;

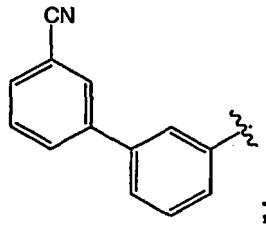
30 U es un enlace;

- R^1 - R^2 - es -CH₂-CH₂-N(R^5)-C(O)-;

R es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$;

R^3 es $-\text{CH}_3$;

R^4 es



5 y

R^{31} es $-\text{CH}_3$.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

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

U es un enlace;

10 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R})_2-$;

R es alquilo;

R^3 es alquilo;

R^4 es aril- R^{21} ;

R^{21} es aril- R^{22} ;

15 y

R^{22} es $-\text{CN}$.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

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

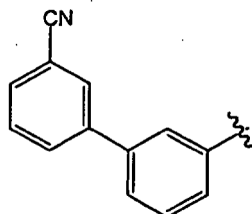
U es un enlace;

20 $-\text{R}^1-\text{R}^2-$ es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R})_2-$;

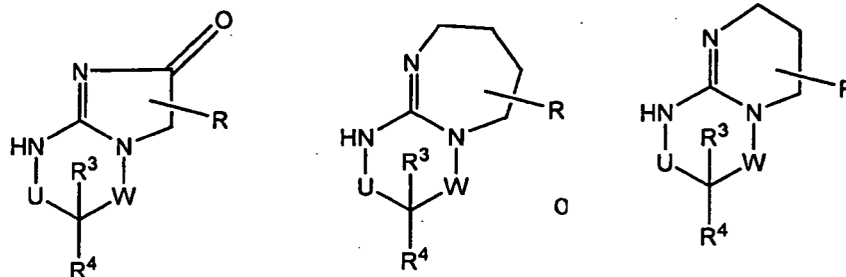
R es metilo;

R^3 es $-\text{CH}_3$;

y R^4 es



25 Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos de las siguientes estructuras:



Como alternativa, otro grupo de compuestos preferidos son los compuestos en los que R es H.

5

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es $-C(O)-$;

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

$-R^1-R^2-$ es $-alquileo-C(O)-$;

R es H;

R^3 es H;

10

R^4 es H;

R^6 es alquilo;

y

R^7 es heteroarilo.

15

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es $-C(O)-$;

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

$-R^1-R^2-$ es $-CH_2-C(O)-$;

R es H;

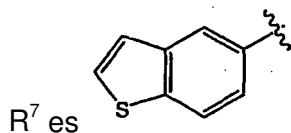
R^3 es H;

20

R^4 es H;

R^6 es $-CH_3$;

y



25

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es $-C(O)-$;

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

$-R^1-R^2-$ es $-alquileo-$;

R es H;
 R³ es H;
 R⁴ es H;
 R⁶ es alquilo;

5 y

R⁷ es heteroarilo.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es -C(O)-;

U es un -C(R⁶)(R⁷)-;

10 -R¹-R²- es -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

R es H;

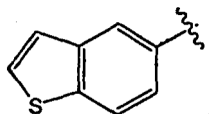
R³ es H;

R⁴ es H;

R⁶ es -CH₃;

15 y

R⁷ es



Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

W es -C(O)-;

20 U es un enlace;

-R¹-R²- es -alquileno-;

R es H;

R³ es arilo;

y

25 R⁴ es arilo.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que

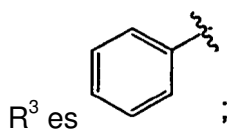
W es -C(O)-;

U es un enlace;

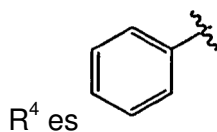
-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-CH₂-;

30

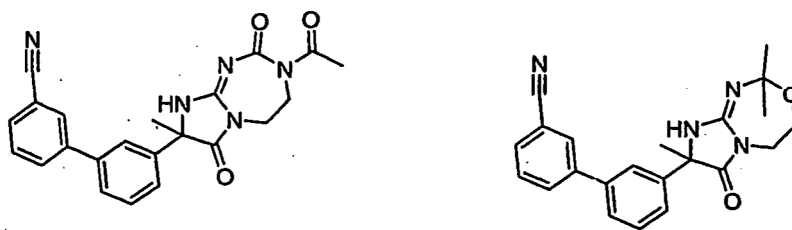
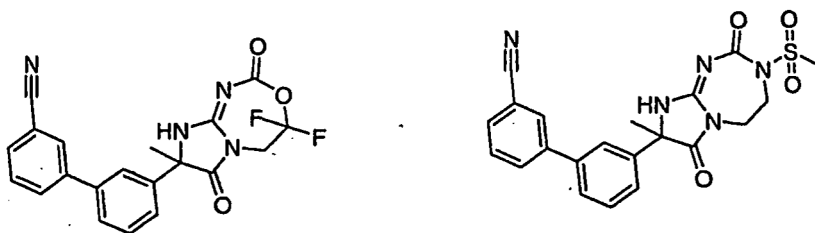
R es H;



y

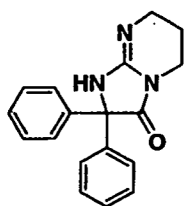


Un grupo aún más preferido de compuestos de acuerdo con la invención son los de las fórmulas:



5

y



Debe apreciarse que los carbonos de fórmula I pueden reemplazarse por 1 a 3 átomos de silicio siempre que se satisfagan los requisitos de valencia.

10 Como se han usado anteriormente, y como se usan a lo largo de la memoria descriptiva, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

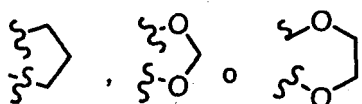
"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

5 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de 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 alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa
10 un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo. "Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que
15 comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de 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 de
20 aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

25 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a
30 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 la cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-
35 metilbutinilo, n-pentinilo y decinilo.

5 "Ariilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, R¹⁸, R²¹, R²², etc.) que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden estar unidos para formar



Los ejemplos no limitantes de grupos ariilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

10 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que de uno a ocho de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo.

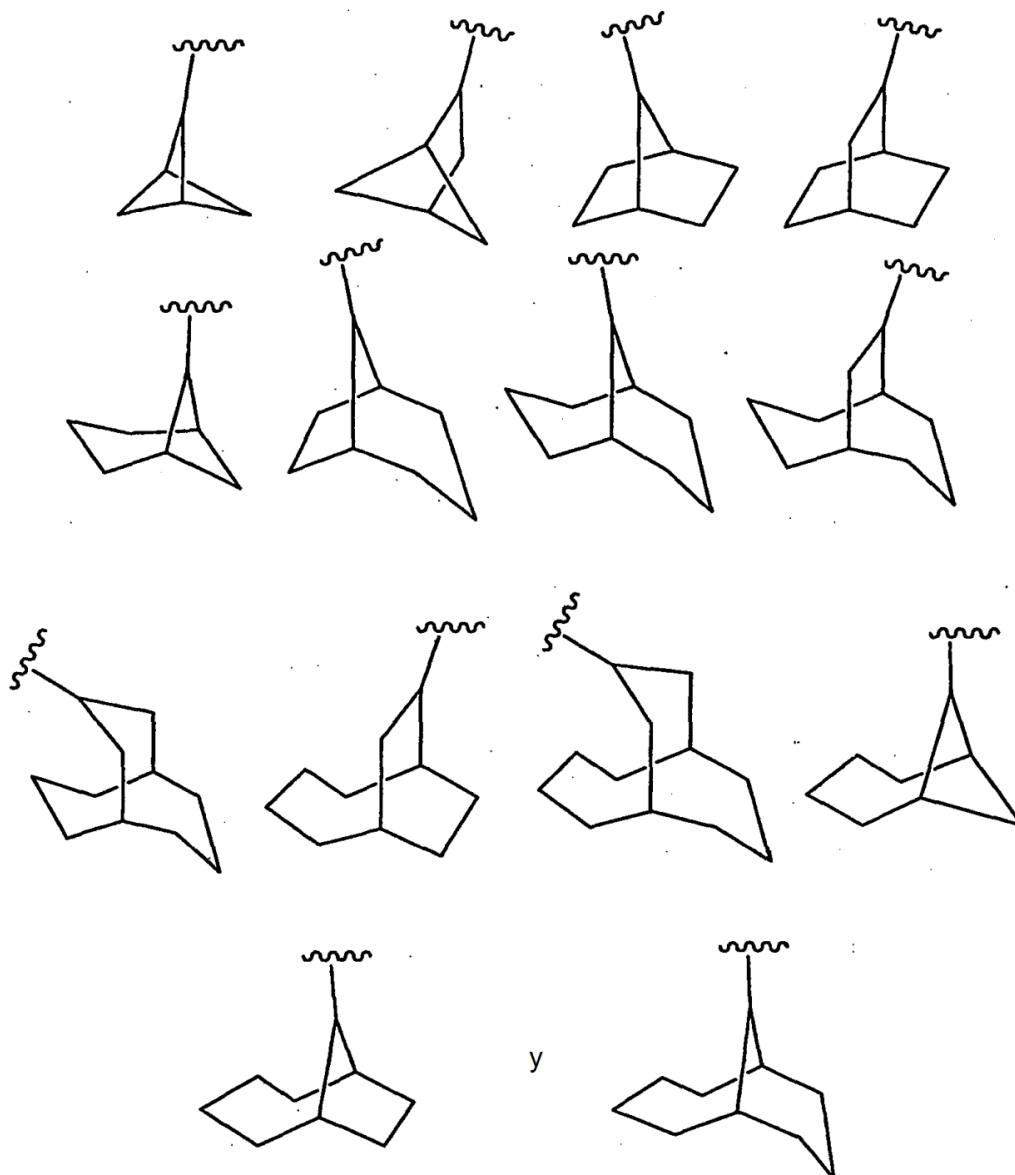
15 El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²¹ que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo

20 del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes 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, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

30 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o

5

más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Otros ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen los siguientes



10

"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 estar sustituidos, con la condición de que 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.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El anillo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido anteriormente. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo monocíclico adecuado es norbornilenilo.

"Heterociclenilo" (o "heterocicloalquenilo") significa un sistema de anillos no aromático, mono o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclenilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes 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 limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares.

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

prefieren más flúor y cloro.

"Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo están reemplazados por un grupo halo definido anteriormente.

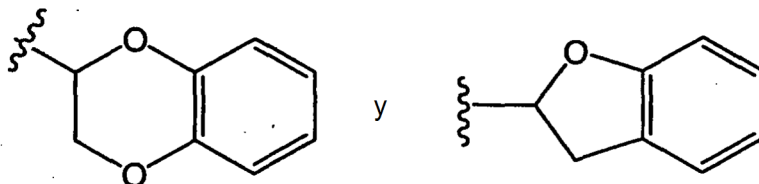
5 "Heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que 1-3, preferentemente 1 ó 2, de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono, por ejemplo
10 nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El
15 heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranoílo y similares.

"Aralquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y
25 naftametilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

"Arlcicloalquilo" significa un grupo obtenido a partir de un arilo condensado y cicloalquilo como se han definido en el presente documento. Son arlcicloalquilos preferidos aquellos en los que arilo es fenilo y cicloalquilo consta de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El arlcicloalquilo puede estar
30 opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de arlcicloalquilos adecuados incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace con el resto parental se realiza a través de un átomo de carbono no aromático.

"Arlheterocicloalquilo" significa un grupo obtenido a partir de un arilo condensado y heterocicloalquilo como se ha definido en el presente documento. Son arlcicloalquilos preferidos aquellos en los que arilo es fenilo y el heterocicloalquilo consta de
35

aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El arilheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 R^{21} sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de arilheterocicloalquilos adecuados incluyen



5 El enlace con el resto parental se realiza a través de un átomo de carbono no aromático.

De forma análoga, "heteroarilalquilo" "cicloalquilalquilo" y "heterocicloalquilalquilo" significan un grupo heteroaril-, cicloalquil- o heterocicloalquil- alquil- en el que el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son como se han descrito previamente. También se
 10 entiende que los términos "arilcicloalquilalquilo", "heteroarilcicloalquilalquilo", "arilheterocicloalquilalquilo", "heteroarilheterocicloalquilalquilo", "heteroarilcicloalquilo", "heteroarilheterocicloalquilo", "arilcicloalquenilo", "heteroarilcicloalquenilo", "heterocicloalquenilo", "arilheterocicloalquenilo", "heteroarilheterocicloalquenilo",
 15 "cicloalquilarilo", "heterocicloalquilarilo", "heterocicloalquenilarilo", "heterocicloalquilheteroarilo", "cicloalquenilarilo", "cicloalquenilheteroarilo" y "heterocicloalquenilheteroarilo" se representan análogamente por la combinación de los grupos aril-, cicloalquil-, alquil-, heteroaril-, heterocicloalquil-, cicloalquenil- y heterocicloalquenil- como se ha descrito previamente. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

20 "Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

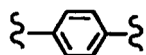
25 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

"Alcoxialquilo" significa un grupo obtenido a partir de un alcoxi y alquilo como se ha
 30 definido en el presente documento. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

"Aralalqueniilo" significa un grupo obtenido a partir de arilo y alqueniilo como se ha definido en el presente documento. Los arilalqueniilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y el alqueniilo consta de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalqueniilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{27} . El enlace con el resto parental se realiza a través de un átomo de carbono no aromático.

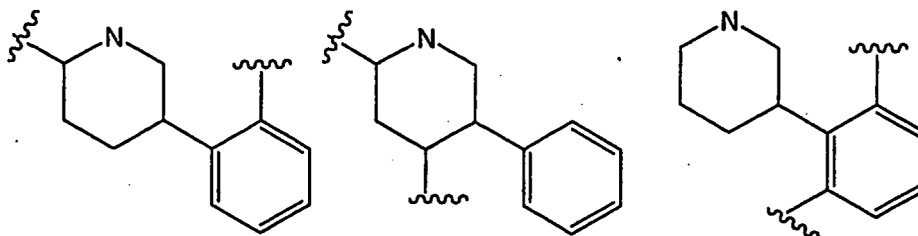
"Aralalquinilo" significa un grupo obtenido a partir de arilo y alquinilo como se ha definido en el presente documento. Los arilalquinilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y el alquinilo consta de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{27} . El enlace con el resto parental se realiza 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



es para-fenileno.

Se entiende que los grupos divalentes multicíclicos, por ejemplo, arilheterocicloalquilenos, pueden estar unidos a otros grupos a través de enlaces que se forman en cualquier anillo de dicho grupo. Por ejemplo,



La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados, en una posición o posiciones disponibles.


La sustitución en un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo incluye sustitución en la porción del anillo y/o en la porción alquilo del grupo.

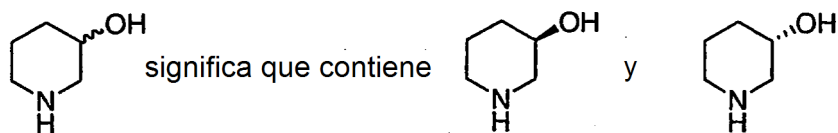
Cuando una variable está presente más de una vez en un grupo, o una variable está presente más de una vez en la estructura de fórmula I, por ejemplo, R^6 puede estar presente en U y W, las variables pueden ser iguales o diferentes.

Con respecto al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina otra cosa, las frases "uno o más" y "al menos uno" significan que puede haber tantos restos como esté químicamente permitido, y la determinación del número máximo de dichos restos está bien dentro del conocimiento del

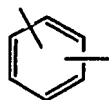
experto en la materia. Con respecto a las composiciones y procedimientos que comprenden el uso de "al menos un compuesto de fórmula I," pueden administrarse al mismo tiempo de uno a tres compuestos de fórmula I, preferentemente uno.

5 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

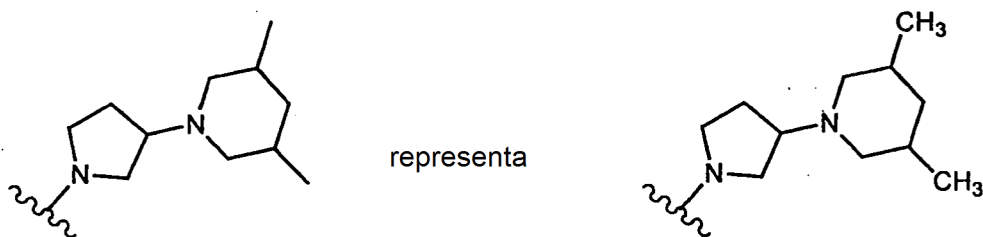


Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:



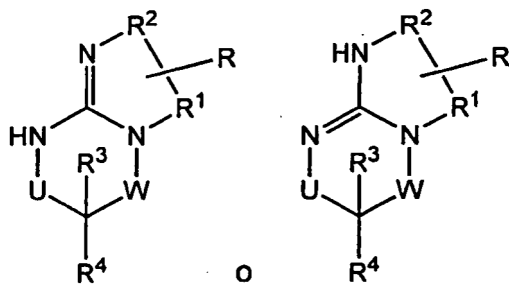
15 indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

Como se sabe bien en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo:

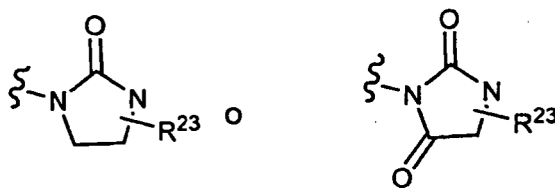


20 También debe apreciarse que se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en le texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales, y cualquier Tablas del presente documento, tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

25 Los expertos en la materia reconocerán que ciertos compuestos de acuerdo con la invención son tautómeros, y todas estas formas tautoméricas se incluyen en el presente documento como parte de la presente invención.



Cuando, por ejemplo, R^8 es $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, y R^{16} y R^{17} forman un anillo, el resto formado es, por ejemplo,



5 Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también se incluyen en el presente documento. Un análisis de profármacos se proporciona en T. Higuchi y 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 ejemplo, un precursor farmacológico) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Un análisis del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

10 Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1-C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3)

(tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3) y similares.

De forma análoga, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional de alcohol, puede formarse un profármaco por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcocarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α -amino(C_1-C_4)alcanilo, arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos que se encuentran de forma natural, $P(O)(OH)_2$, -
 5
 10 $P(O)(Oalquilo (C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un grupo funcional de amina, puede formarse un profármaco por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en los que cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^1$ en el que Y^1 es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY^2)Y^3$ en el que Y^2 es alquilo (C_1-C_4) e Y^3 es alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-aminoalquilo, $-C(Y^4)Y^5$ en el que Y^4 es H o metilo e Y^5 es mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)-aminomorfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura reticular cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.
 25 "Hidrato" es un solvato en el que la molécula disolvente es H_2O .

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de la aspartil proteasa y/o en la inhibición de BACE-1 y, por lo tanto, en la producción del efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.
 30

Los compuestos de acuerdo con la invención forman sales que también están dentro del alcance de la presente invención. En el presente documento, se entiende que las referencias a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen referencias a sus sales, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente
 35

documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de acuerdo con la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)", como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula I, 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 que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se analizan, por ejemplo, por S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de Internet); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, bisulfatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, 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 básicos que contienen

5 nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

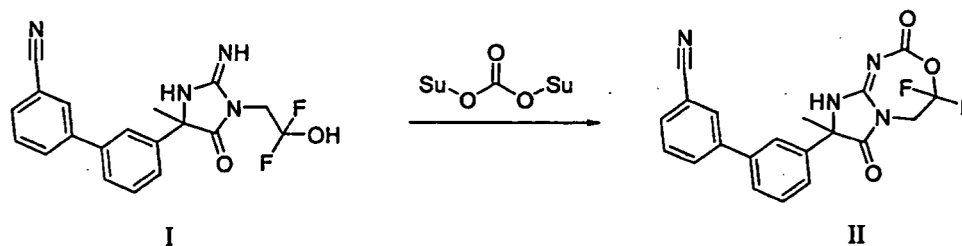
10 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas
15 rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden
20 tener la configuración S o R como se ha definido por las Recomendaciones de la *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la presente invención.

25 Las formas polimórficas de los compuestos de acuerdo con la invención, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención, pretenden incluirse en la presente invención.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden fabricarse usando procedimientos conocidos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción muestran procedimientos típicos, pero los expertos en la materia reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos.

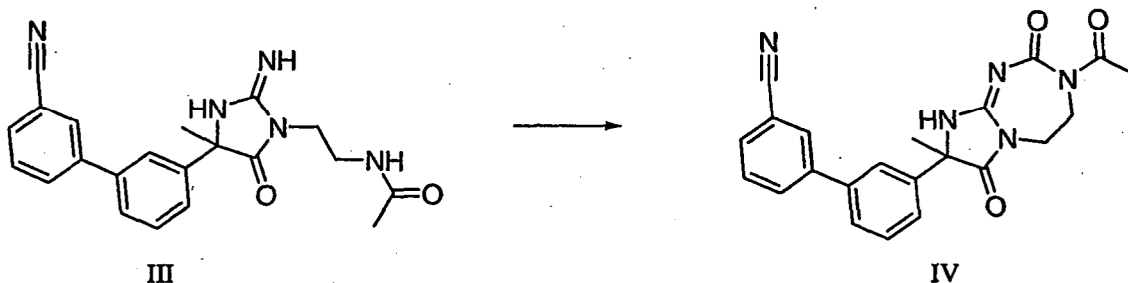
En el Esquema 1, una iminohidantoína I puede convertirse en el carbamato cíclico II correspondiente por tratamiento con trifosgeno o bis(N-hidroxilsuccinato)carbonato.

Esquema 1



En el Esquema 2, puede generarse una urea cíclica IV por tratamiento de la iminohidantoina III con trifosgeno o bis(N-hidroxilsuccinato)carbonato.

Esquema 2



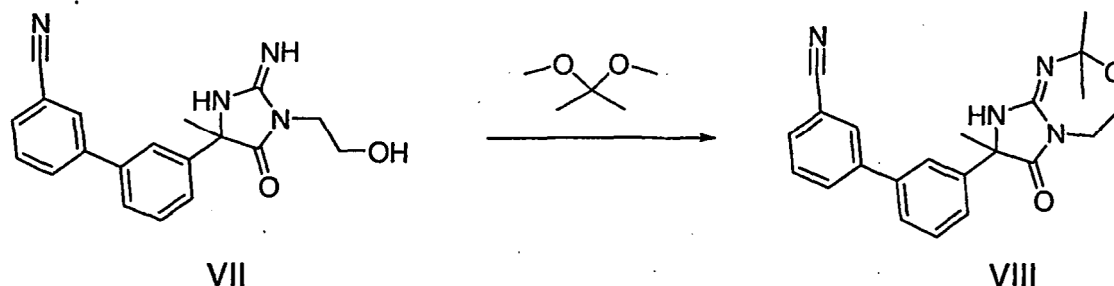
5 En el Esquema 3, la iminohidantoina V se convierte en una urea VI usando un procedimiento similar al descrito en los esquemas 1 y 2.

Esquema 3



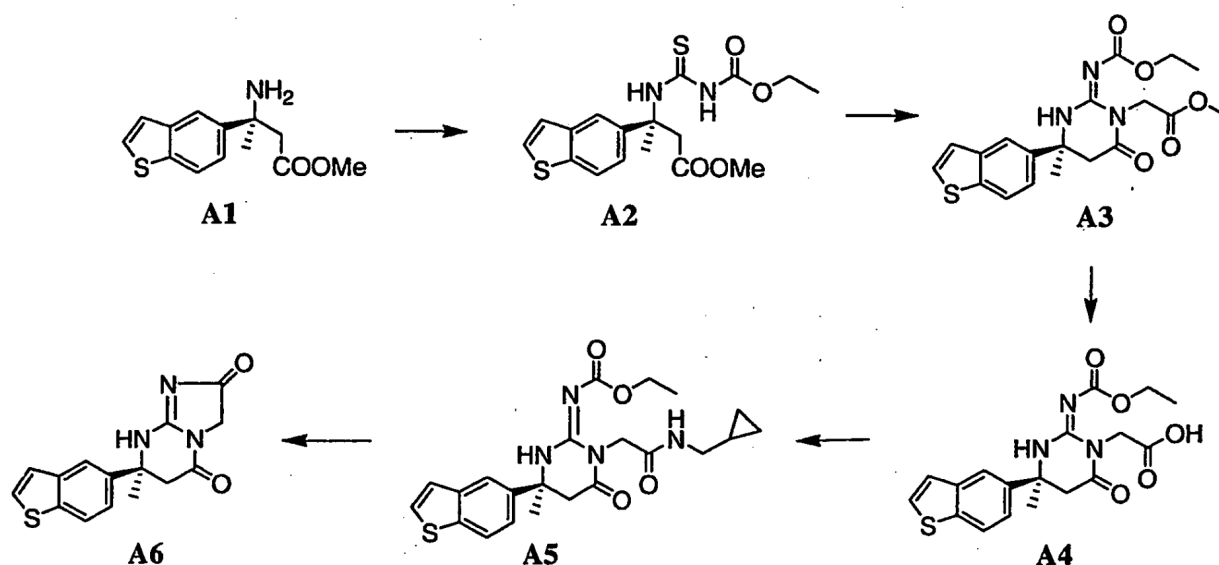
En el Esquema 4, la iminohidantoina VII se calienta a reflujo en acetona dimetilacetal con una cantidad catalítica de TsOH para dar el compuesto VIII después del tratamiento y la purificación.

Esquema 4



Los siguientes procedimientos son ejemplos usados para generar estos compuestos representativos:

Procedimiento A



5 Procedimiento A, Etapa 1

A una solución del aminoéster **A1** (914 mg, 3,66 mmol) en CH_3CN anhidro (10 ml) a 0°C se le añadió tiocianato de etoxi-carbonilo (828 mg, 6,31 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 horas antes de que se concentrara y el residuo se purificó por cromatografía en columna, dando el producto **A2** (1,46 g, 100%; masa obs. 403).

10 Procedimiento A, Etapa 2

Una mezcla de **A2** (326 mg, 0,857 mmol), éster metílico de glicina (165 mg, 1,31 mmol), EDCI (250 mg, 1,30 mmol) y NEt_3 (0,60 ml, 4,3 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se extrajo con NaHCO_3 saturado (60 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de MeOH al 0-1,5%/ CH_2Cl_2), dando el producto **A3** (332 mg, 96%; masa

obs. 404).

Procedimiento A, Etapa 3

Una mezcla de **A3** (322 mg, 0,823 mmol) y NaOH 1 N (5 ml) en MeOH (10 ml) se agitó a ta durante 1,5 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 5 N (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando el producto **A4** (166 mg, 52%; masa obs. 390).

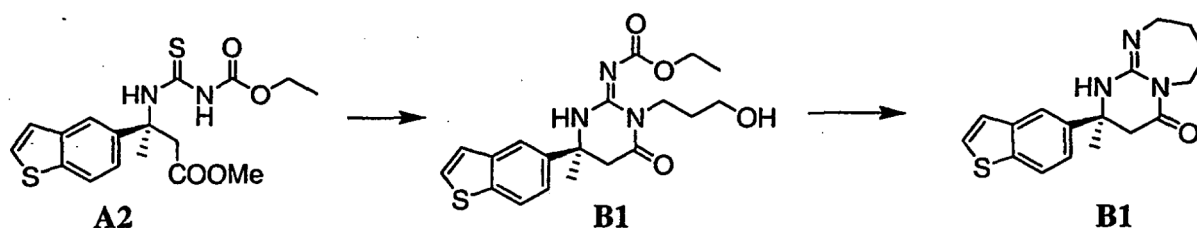
Procedimiento A, Etapa 4

Una mezcla de **A4** (44 mg, 0,11 mmol) y cloruro de oxalilo (15 μl, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió aminometilciclopropano (100 μl, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se extrajo con Na₂CO₃ saturado (50 ml) y NH₄Cl saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 3%/CH₂Cl₂), dando el producto **A5** (13 mg, 25%; masa obs. 443).

Procedimiento A, Etapa 5

Una mezcla de **A5** (13 mg, 0,028 mmol) y bromotrimetilsilano (20 μl, 0,15 mmol) en NMP (0,6 ml) se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (60 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante placas preparativas de gel de sílice (MeOH al 6%/CH₂Cl₂), dando **A6** (4,1 mg, 48%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 17 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 17 Hz), 3,49 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,98 (s, 3H). masa obs. 300, 322.

Procedimiento B



Procedimiento B, Etapa 1.

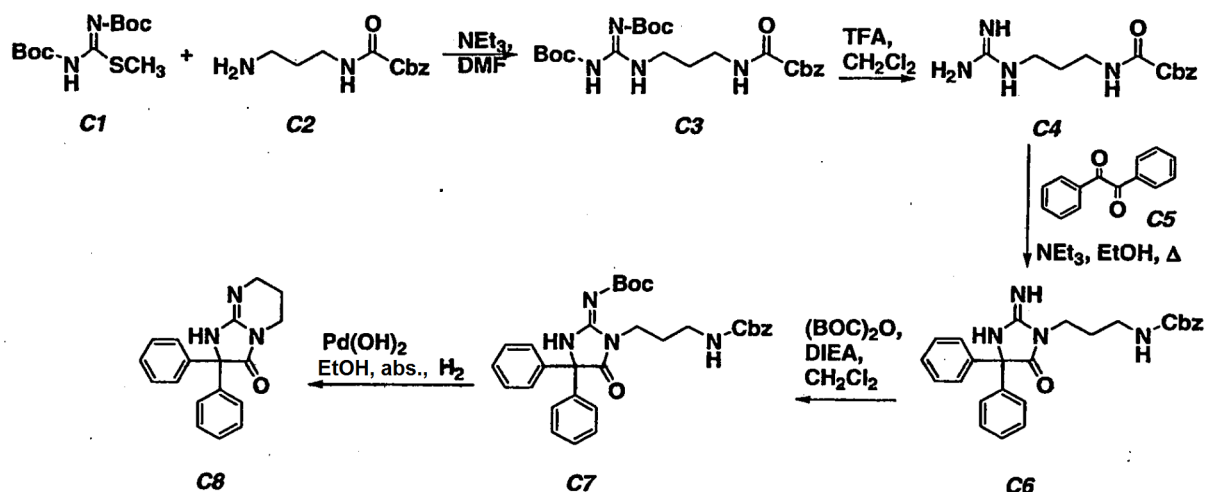
Una mezcla de **A2** (55 mg, 0,14 mmol), 4-amino-1-butanol (21 mg, 0,23 mmol), EDCI (41 mg, 0,21 mmol) y NEt₃ (57 μl, 0,41 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a ta durante 3 días y después se calentó a 70°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se extrajo con NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante placas preparativas de gel de sílice (MeOH

al 3%/CH₂Cl₂), dando el producto **B1** (56 mg, 97%; masa obs. 404).

Procedimiento B, Etapa 2.

Una mezcla de **B1** (28 mg, 0,071 mmol) y bromotrimetilsilano (46 μ l, 0,35 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante placas preparativas de gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂), dando el producto (2 mg, 9%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,81 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 1,5-1,9 (m, 9H); masa obs. 314)

Procedimiento C



10

Procedimiento C, Etapa 1.

Una mezcla de N-Cbz-1,3-diaminopropano, clorhidrato (**C1**, 1,22 g) en DMF (15 ml) con trietilamina (1,4 ml) y después N,N-di(Boc)-S-metilurea (**C2**, 1,46 g) se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo incoloro que se purificó usando placas de gel de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc **C3** (1,65 g).

15

Procedimiento C, Etapa 2.

Se añadió ácido trifluoroacético (80 ml) al compuesto **C3** (1,65 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h antes de que se concentrara, dando el compuesto **C4** en forma de un aceite incoloro (1,73 g).

20

Procedimiento C, Etapa 3.

Una mezcla de **C4** (1,65 g), benzilo (**C5**, 0,78 g) y trietilamina (1,96 ml) en EtOH absoluto (25 ml) se calentó a reflujo durante 20 h, antes de que la mezcla de reacción se concentrara al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂/HCl 1 N y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo (2,40 g) que se purificó

sobre placas de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 19:1, dando el compuesto **C6** (1,38 g).

Procedimiento C, Etapa 4.

Una mezcla del compuesto **C6**, dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,75 g) y trietilamina (0,60 ml) se agitó a ta durante 72 h antes de que la reacción se interrumpiera con amoniaco en MeOH, y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂/HCl 1 N y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, dando una espuma de color blanco (1,57 g) que se purificó sobre placas de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH/98:2, dando el compuesto **C7** en forma de un residuo de color blanco (0,98 g).

10 Procedimiento C, Etapa 5:

El compuesto **C7** (1,85 g) en EtOH absoluto (350 ml) en presencia de Pd(OH)₂/C (10%, 0,75 g) se hidrogenó a ta durante 28 h antes que el sólido se filtrara, y la solución se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco (1,09 g) que se purificó sobre placas de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂: MeOH/19:1, dando el compuesto **C8** en forma de un sólido de color blanco (masa obs. 292).

Ensayo de FRET de Catepsina D Humana.

El sustrato usado a continuación se ha descrito (Y. Yasuda y col., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). El sustrato y la enzima están disponibles en el mercado.

El ensayo se puede procesar en un volumen final de 30 µl usando una placa negra de Nunc de 384 pocillos. Se pueden pre-incubar 8 concentraciones de compuesto con enzima durante 30 min a 37°C seguido de la adición de sustrato con incubación continuada a 37°C durante 45 min. La velocidad del aumento de la fluorescencia es lineal durante más de 1 h y se mide al final del periodo de incubación usando un lector de placa de Molecular Devices FLEX station. Las Ki se interpolan de las Cl₅₀ usando un valor de Km de 4 µM y la concentración de sustrato de 2,5 µM.

Reactivos

acetato de Na pH 5

Brij-35 al 1% de solución madre al 10% (Calbiochem)

DMSO

30 Catepsina D hepática humana purificada (>95%) (Athens Research & Technology N° de Catálogo 16-12-030104)

Sustrato peptídico (Km= 4 uM) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH₂ Bachem N° de Catálogo M-2455

La pepstatina se usa como un inhibidor de control (Ki-0,5 nM) y está disponible en Sigma.

35 Placas negras de 384 pocillos de Nunc

Condiciones de tampón de ensayo final

Acetato de Na 100 mM pH 5,0

Brij-35 al 0,02%

DMSO al 1%

- 5 El compuesto se puede diluir hasta una concentración final de 3x en tampón de ensayo que contiene DMSO al 3%. Se añadirán 10 µl de compuesto a 10 µl de enzima 2,25 nM (3x) diluida en tampón de ensayo sin DMSO, se mezclarán brevemente, centrifugarán y se pueden incubar a 37°C durante 30 min. Se prepara sustrato 3x (7,5 µM) en tampón de ensayo 1 x sin DMSO. Se añadirán 10 µl de sustrato a cada pocillo mezclados y centrifugados brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se pueden incubar a 37°C durante 45 min y leer en un lector de placa de fluorescencia compatible con 384 usando un Ex de 328 nm y un Em de 393 nm.

Clonación de BACE-1, Expresión y Purificación de Proteína.

- 15 Se puede generar una forma soluble predicha de BACE1 humana (sBACE1, correspondiente a los aminoácidos 1-454) a partir del ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 humana de longitud completa en una construcción pCDNA4/mycHisA; Universidad de Toronto) mediante PCR usando el kit de PCR para ADNc advantage-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Un fragmento de HindIII/PmeI de pCDNA4-sBACE1 myc/His se puede ligar con extremos romos usando Klenow y subclonar en el sitio Stu I de pFASTBACI(A) (Invitrogen). Se puede generar un báculo recombinante de sBACE1 mycHis por transposición en células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción de báculo de sBACE1 mycHis se puede introducir por transfección en células sf9 usando CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) para generar baculovirus recombinante. Las células sf9 se cultivan en medio SF 900-II (Invitrogen) complementado con FBS inactivado por calor al 3% y una solución de penicilina/estreptomicina 0,5 X (Invitrogen). Se usan cinco mililitros de virus sBACEmyc/His
- 20 purificado de placa de alto título para infectar 1 l de células sf9 que crecen logarítmicamente durante 72 horas. Las células intactas se sedimentan por centrifugación a 3000 xg durante 15 minutos. El sobrenadante, que contiene sBACE1 secretada, se recoge y diluye al 50% v/v con HEPES 100 mM, pH 8,0. El medio diluido se carga en una columna de Q-sepharose. La columna de Q-sepharose se lava con Tampón A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

- 30 Las proteínas se pueden eluir de la columna de Q-sepharose con Tampón B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos de proteína de la columna de Q-sepharose se combinan y cargan en una columna de Ni-NTA agarosa. La columna de Ni-NTA se puede lavar después con Tampón C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Después, las proteínas unidas se eluyen con Tampón D (Tampón C + imidazol 250 mM). Las fracciones de proteína
- 35 máximas como se determinan por el Ensayo de Bradford (Biorad, CA) se concentran usando

un concentrador Centricon 30 (Millipore). Se estima que la pureza de sBACE1 es ~ 90% cuando se evalúa por SDS-PAGE y tinción con Azul de Commassie. La secuenciación N-terminal indica que más del 90% de la sBACE1 purificada contenía el prodominio; por tanto, esta proteína se denomina sproBACE1.

5 Ensayo de Hidrólisis de Péptidos.

El inhibidor, el sustrato de APP_{sw} marcado con EuK-biotina 25 nM (EuKKTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; CIS-Bio Internacional, Francia), péptido APP_{sw} no marcado 5 μM (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sproBACE1 7 nM, PIPES 20 mM pH 5,0, Brij-35 al 0,1% (calidad de proteína, Calbiochem, San Diego, CA) y glicerol al 10% se preincuban durante 30 min a 30°C. Las reacciones se inician por la adición de sustrato en una alícuota de 5 μl dando como resultado un volumen total de 25 μl. Después de 3 h a 30°C, las reacciones se terminan por adición de un volumen igual de un tampón de detención 2x que contiene Tris-HCl 50 mM pH 8,0, KF 0,5 M, Brij-35 al 0,001%, SA-XL665 20 μg/ml (proteína alofocianina entrecruzada acoplada con estreptavidina; CIS-Bio International, Francia) (0,5 μg/pocillo). Las placas se agitan brevemente y se centrifugan a 1200 xg durante 10 segundos para sedimentar todo el líquido hasta el fondo de la placa antes de la incubación. Se realizan mediciones de HTRF en un lector de placa de HTRF Packard Discovery® usando una luz láser de 337 nm para excitar la muestra seguido de un retraso de 50 μs y mediciones simultáneas de emisiones tanto a 620 nm como a 665 nm durante 400 μs.

Las determinaciones de CI_{50} para inhibidores, (*I*), se determinan midiendo el porcentaje de cambio de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido por la fluorescencia relativa a 620 nm, (proporción 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 se puede realizar usando el software GraphPad Prism 3.0 seleccionando una ecuación logística de cuatro parámetros que permite una pendiente variable. $Y = Bottom + (Top-Bottom)/(1 + 10^{((LogEC50-X)*Hill Slope)})$; X es el logaritmo de la concentración de *I*, Y es el porcentaje de cambio en la proporción e Y comienza en la parte inferior y va hacia la parte superior con una forma sigmoidea.

Ensayo de enzima Renina madura humana.

La Renina humana se puede clonar de una genoteca de ADNc de riñón humano y marcar con epítipo en el extremo C con la secuencia V5-6His en pCDNA3.1. El pCNDNA3.1-Renina-V5-6His se expresa de forma estable en células HEK293 y se purifica hasta >80% usando cromatografía de afinidad de Ni convencional. El prodominio de la renina-V5-6His humana recombinante se puede eliminar por proteólisis limitada usando TPCK-tripsina inmovilizada para dar renina humana madura. La actividad enzimática de renina se puede

controlar usando un sustrato peptídico de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) disponible en el mercado, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) en Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,1% y tampón DMSO al 5% durante 40 min a 30° Celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. La Renina humana madura está presente aproximadamente a 200 nM. La actividad inhibidora se define como el porcentaje de disminución de la fluorescencia inducida por renina al final de la incubación de 40 min en comparación con los controles de vehículo y muestras que carecen de la enzima.

En el aspecto de la invención que se refiere a una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con al menos un inhibidor de colinesterasa se pueden usar inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa. Los ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriéndose tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. Preferentemente, estas combinaciones se dirigen al tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto de la invención se puede usar una combinación de al menos un compuesto de la invención con al menos un agonista de m_1 o antagonista de m_2 muscarínico. En la técnica se conocen ejemplos de agonistas de m_1 . Los ejemplos de antagonistas de m_2 también se conocen en la técnica; en particular, los antagonistas de m_2 se desvelan en las Patentes de 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.

En otros aspectos de la invención que se refieren a una combinación de al menos un compuesto de la invención y al 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 esteroideos tales como, pero no limitados necesariamente a ibuprofeno, relafeno o naproxeno; antagonistas del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato tales como memantina; anticuerpos anti-amiloide que incluyen anticuerpos monoclonales humanizados; vitamina E; agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina; agonistas inversos del receptor de CB1 o antagonistas del receptor de CB1; antibióticos tales como doxiciclina; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de la cinasa de glucógeno sintasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa. Preferentemente, estas combinaciones se dirigen al tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden usar como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar el agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. 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, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, brevemente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden suministrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como es convencional en la técnica para este fin.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas de forma adecuada que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

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

La dosificación real empleada se puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular pertenece al conocimiento de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día como se requiera.

5

La cantidad y frecuencia de la administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del facultativo a cargo del caso considerando factores tales como edad, estado y tamaño del paciente así como gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente de 1 mg/día a 50 mg/día, de dos a cuatro dosis divididas.

10

Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un inhibidor de colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos se pueden co-administrar simultánea o secuencialmente o se puede administrar una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación se pueden administrar individualmente o de forma conjunta en cualquier forma farmacéutica oral o parenteral convencional tal como una cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, pulverizador nasal, etc. La dosificación del inhibidor de colinesterasa se puede determinar a partir del material publicado y puede variar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.

15

20

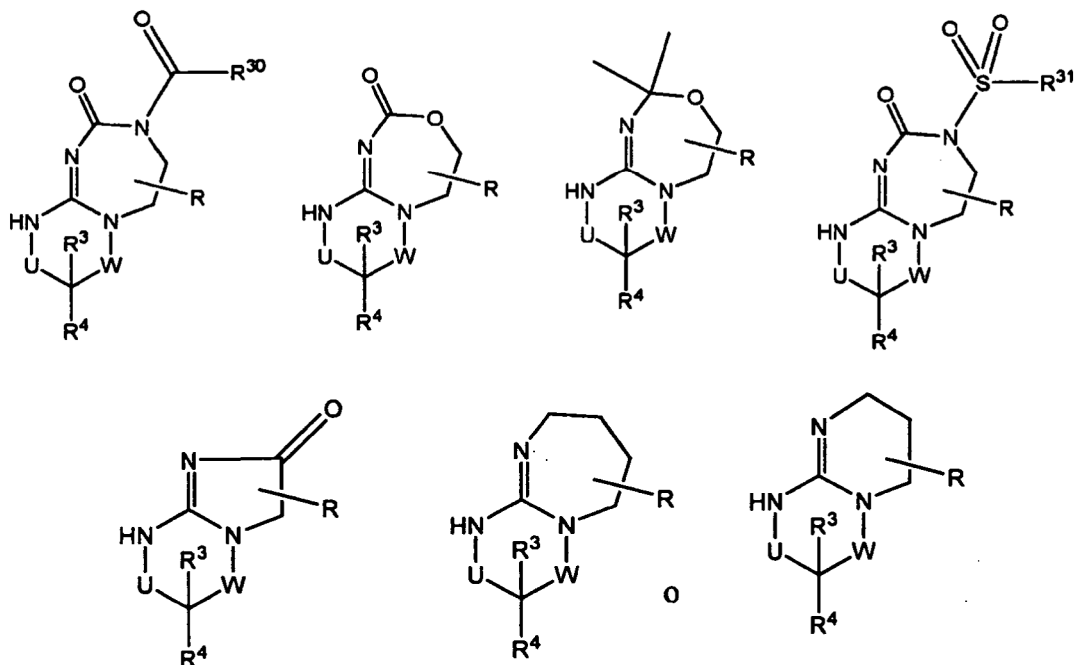
Cuando se tienen que administrar composiciones farmacéuticas separadas de un compuesto de la invención y un inhibidor de colinesterasa, se pueden proporcionar en un kit que comprende un único envase, un recipiente que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recipiente separado que comprende un inhibidor de colinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando presentes el compuesto de la invención y el inhibidor de colinesterasa en cantidades tales que la combinación es terapéuticamente eficaz. Un kit es ventajoso para la administración de una combinación cuando, por ejemplo, los componentes se tienen que administrar en diferentes intervalos de tiempo o cuando están en diferentes formas farmacéuticas.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



5

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

W es $-C(=O)-$;

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

10 R es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenheteroarilo, $-NO_2$, halo, HO-alcoxilalquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(O)NHR^{31}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-$, $-C(O)N(\text{alquilo})_2$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-SR^{30}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(\text{alquilo})$, $-S(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-S(O)NH(\text{arilo})$, -

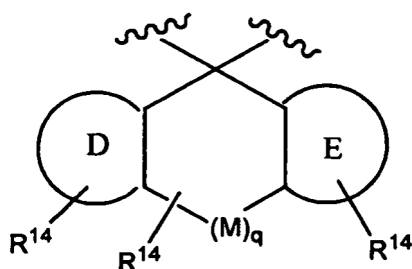
20

$S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{30}$, $-S(O)_2NH(\text{heterocicloalquilo})$, $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$, $-S(O)_2N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{31}$, $-O\text{-heterocicloalquilo}$, $-O\text{-cicloalquilalquilo}$, $-O\text{-heterocicloalquilalquilo}$, $-NH_2$, $-NHR^{31}$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-N(\text{arilalquilo})_2$, $-N(\text{arilalquil})\text{-}(\text{heteroarilalquilo})$, $-NHC(O)R^{31}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$, $-NHC(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2R^{31}$, $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$, $-NH(S(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo}))$, $-N(\text{alquil})S(O)_2NH(\text{alquilo})$ y $-N(\text{alquil})S(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^{11})(R^{12})$; R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, 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 $-C(=NOH)R^8$;

o R^3 y R^4 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R^{14} , en el que uno, dos o tres carbonos del anillo están reemplazados opcionalmente por $-O-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S-$,

-S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; o
o R³, R⁴, D y E juntos son



en el que D o E es cicloalquenileno, heterocicloalquenileno, cicloalquileno,
heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno,

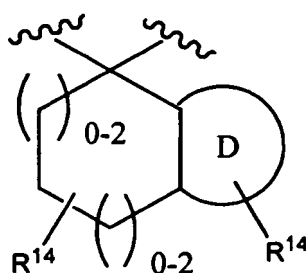
5

M es -O-, -C(O)-, -S-, -CH₂-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; en el que de uno a cinco carbonos del anillo están reemplazados por -O-, -C(O)-, -S-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-;

q es 0, 1 ó 2;

10

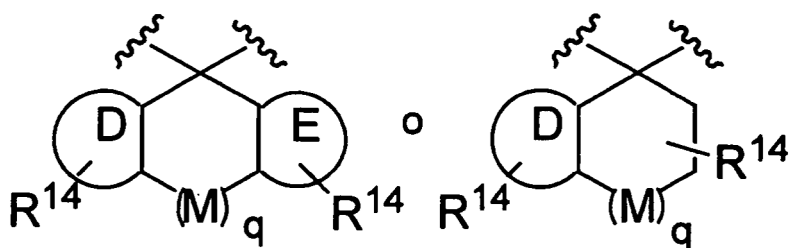
o R³, R⁴ y D juntos son



en el que D es cicloalquenileno, heterocicloalquenileno, cicloalquileno,
heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno,

en el que de uno a cinco carbonos del anillo están reemplazados por -O-, -C(O)-, -S-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-; con las siguientes condiciones de que R³ y R⁴ no puedan combinarse para formar dichos grupos multicíclicos

15



en los que

M es -CH₂-, -S-, -N(R¹⁹)- o -O-;

D y E son independientemente arileno o heteroarileno;

y q es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando q es 2, un M deba ser un átomo de carbono y cuando q es 2, M sea opcionalmente un doble enlace;

y con la condición de que cuando hay al menos dos heteroátomos presentes, no pueda haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en los sistemas de anillos descritos anteriormente;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo, heterocicloalquenilheteroarilo, 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 y -C(=NOH)R⁸;

o R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁴, en el que uno, dos o tres carbonos del anillo están reemplazados opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁵)-;

R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,

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

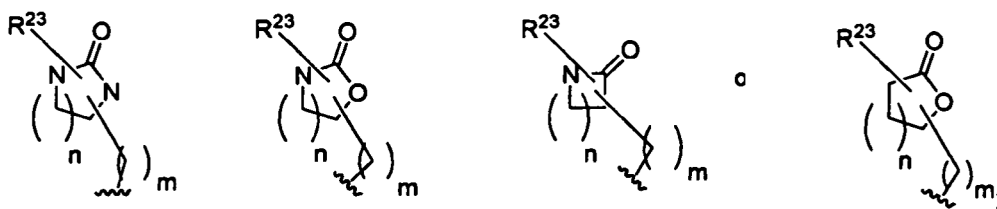
5 R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 10 heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno,
 arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno,
 arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 15 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo y
 heterocicloalquenilheteroarilo;

R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 20 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno,
 arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno,
 arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino,
 25 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 entre el grupo que consiste en
 30 H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno,
 35 arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno,

arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 5 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 entre el grupo que
 consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 10 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 15 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-$
 20 $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-$
 $P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-$
 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-$
 $N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;
 R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en
 H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 25 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 30 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilalquilo,
 35 R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilcicloalquilalquilo, R^{18} -

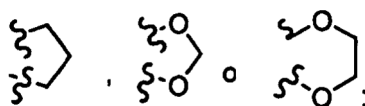
heteroarilcicloalquilalquilo, R¹⁸-arilheterocicloalquilalquilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquilalquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-arilcicloalquilo, R¹⁸-heteroarilcicloalquilo, R¹⁸-heterocicloalquilo, R¹⁸-arilheterocicloalquilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquilo, R¹⁸-alquenilo, R¹⁸-arilalquenilo, R¹⁸-cicloalquenilo, R¹⁸-arilcicloalquenilo, R¹⁸-heteroarilcicloalquenilo, R¹⁸-heterocicloalquenilo, R¹⁸-arilheterocicloalquenilo, R¹⁸-heteroarilheterocicloalquenilo, R¹⁸-alquinilo, R¹⁸-arilalquinilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-cicloalquilarilo, R¹⁸-heterocicloalquilarilo, R¹⁸-cicloalquenilarilo, R¹⁸-heterocicloalquenilarilo, R¹⁸-heteroarilo, R¹⁸-cicloalquilheteroarilo, R¹⁸-heterocicloalquilheteroarilo, R¹⁸-cicloalquenilheteroarilo y R¹⁸-heterocicloalquenilheteroarilo; o
 R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son



en los que R²³ es 0 a 5 sustituyentes, m es de 0 a 6 y n es de 0 a 5;

R¹⁸ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
 consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, -NO₂, halo, HO-alcoxialquilo, -CF₃, -CN, alquil-CN,
 -C(O)R¹⁹, -C(O)OH, -C(O)OR¹⁹, -C(O)NHR²⁰, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂-
 C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR¹⁹, -
 S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -
 S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂, -
 S(O)₂N(alquil)(arilo), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocicloalquilo, -O-
 cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alquilo)₂, -

5 N(arilalquilo)₂, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alquilo), -NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo);
o dos restos R¹⁸ en carbonos adyacentes están opcionalmente enlazados para formar



10 R¹⁹ es 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, o heterocicloalquenilheteroarilo,

20 R²⁰ es arilo sustituido con halo, 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,

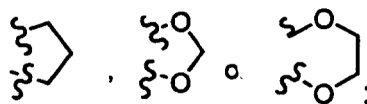
30

y en los que

cada uno del alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 5 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 10 heterocicloalquenilheteroarilo, en R, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y
 R¹⁴ están independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R²¹
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 15 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 20 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -
 C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -
 25 C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -
 N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -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, -
 30 NO₂ y -S(O)₂R¹⁵; y en los que cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo,
 heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 35 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,

arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 5 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo y
 heterocicloalquenilheteroarilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o
 sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente entre el
 grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 10 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 15 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-$
 alquil- $C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-$
 20 $C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-$
 $N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-$
 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-$
 $N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-$
 $N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$;
 25 o dos restos R^{21} o dos restos R^{22} en carbonos adyacentes están opcionalmente
 enlazados para formar



y cuando R^{21} o R^{22} se seleccionan entre el grupo que consiste en $-$
 $C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-$
 30 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-$
 $N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-$
 $N(R^{15})C(O)OR^{16}$ y $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} y R^{16} juntos son opcionalmente
 una cadena de C_2 a C_4 en la que uno, dos o tres carbonos del anillo están

reemplazados opcionalmente por -C(O)- o -N(H)- y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

5 R^{23} es de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenheteroarilo, heterocicloalquenheteroarilo, 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 en el que cada uno de los grupos alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenheteroarilo y heterocicloalquenheteroarilo en R^{23} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{27} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, aril-cicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,

10

15

20

25

30

35

arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,
 arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 5 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo,
 heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 heterocicloalquenilheteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$,
 10 alquil- $C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-$
 $C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alquil-N(R^{24})(R^{25})$, $-$
 $N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-$
 $N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-$
 15 $N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-$
 $N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ y $-S(O)_2R^{24}$;
 R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en
 H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 20 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,
 arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo,
 arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo,
 arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo,
 25 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} -
 30 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} -
 35 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 entre el grupo que
 5 consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno,
 10 arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo,
 15 heterocicloalquenilheteroarilo, $-NO_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquil)(arilo)$, $-C(O)N(alquil)(heteroarilo)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquil)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(arilo)$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquil)(arilo)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O$ -heterocicloalquilo, $-O$ -cicloalquilalquilo, $-O$ -heterocicloalquilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquil)(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $-NHC(O)N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{29}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquil)S(O)_2N(alquil)(alquilo)$;

R^{28} es alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno,
 30 arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, 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, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilheteroarilo o heterocicloalquenilheteroarilo;

R³⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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, -OR¹⁵, -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) y -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶; y

R³¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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 y
 heterocicloalquenilheteroarilo,

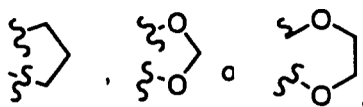
en los que, a menos que se indique otra cosa,

5 alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena,

alqueno significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena,

10 alquino significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena,

15 arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar



20 heteroarilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 5 a 14 átomos en el anillo en el que de uno a ocho de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado, dando el N-óxido correspondiente,

25 cicloalquilo significa un sistema de anillos mono- o multicíclico, no aromático, que comprende de 3 a 15 átomos de carbono, pudiendo estar el cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes,

30 cicloalqueno significa un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, que comprende de 3 a 15 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, pudiendo estar el anillo cicloalqueno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, heterocicloalqueno significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, no

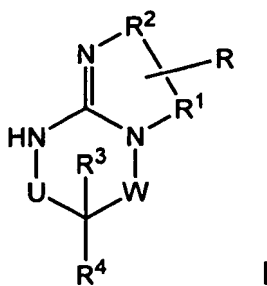
aromático, que comprende de 3 a 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno, en el que no hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos, pudiendo estar el heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y un átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente, y

heterocicloalquilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a 10 átomos en el anillo, en el que 1-3 de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono, en el que no hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos, pudiendo estar el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y un átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R es 1 a 3 y R es alquilo, $-C(O)R^{30}$, halo o $-S(O)_2R^{31}$.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R^{30} o R^{31} es alquilo.

4. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

W es $-C(O)-$;

U es un enlace;

-R¹-R²- es -alquileo-O-C(O)-;

R es halo;

R³ es alquilo;

R⁴ es aril-R²¹;

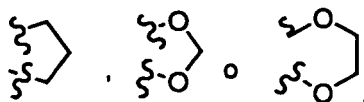
5 R²¹ es aril-R²²;

y

R²² es -CN;

en la que,

10 alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar



15

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que

W es -C(O)-;

U es un enlace;

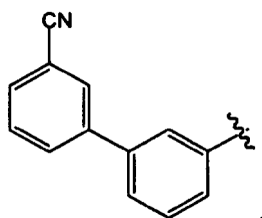
20 -R¹-R²- es -CH₂-C(R)₂-O-C(O)-;

R es F;

R³ es -CH₃;

y

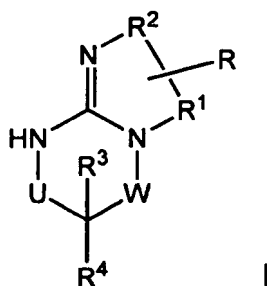
R⁴ es



25

6. Un compuesto que tiene la fórmula estructural

65



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

W es -C(O)-;

5 U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-N(R⁵)-C(O)-;

R es -C(O)R³⁰;

R³ es alquilo;

R⁴ es aril-R²¹;

10 R²¹ es aril-R²²;

R²² es -CN;

y

R³⁰ es alquilo;

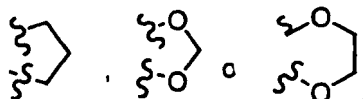
en el que,

15 alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y

arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que

comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente

20 sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar



7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que

W es -C(O)-;

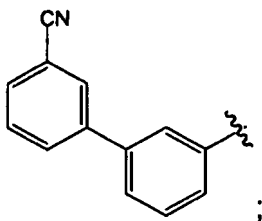
25 U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-N(R⁵)-C(O)-;

R es -C(O)R³⁰;

R^3 es $-\text{CH}_3$;

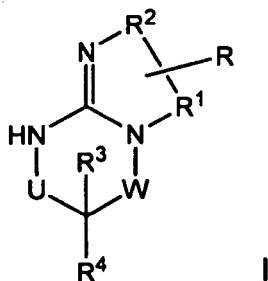
R^4 es



y

5 R^{30} es $-\text{CH}_3$.

8. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



10 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

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

U es un enlace;

$-\text{R}^1-\text{R}^2-$ es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$;

R es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$;

15 R^3 es alquilo;

R^4 es aril- R^{21} ;

R^{21} es aril- R^{22} ;

R^{22} es $-\text{CN}$;

y

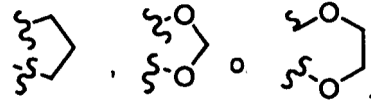
20 R^{31} es alquilo;

en la que,

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y

25 arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar



5 9. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que

W es -C(O)-;

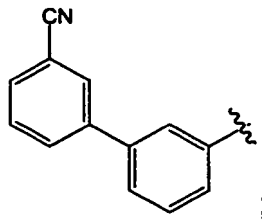
U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-N(R⁵)-C(O)-;

R es -S(O)₂R³¹;

10 R³ es -CH₃;

R⁴ es

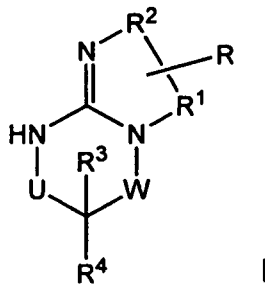


y

R³¹ es -CH₃.

15

10. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

20 W es -C(O)-;

U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-O-C(R)₂-;

R es alquilo;

R³ es alquilo;

R⁴ es aril-R²¹;

R²¹ es aril-R²²;

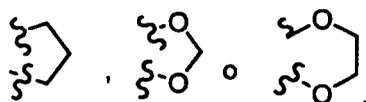
5 y

R²² es -CN;

en la que,

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y

10 arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar



15

11. Un compuesto de la reivindicación 10 en el que

W es -C(O)-;

U es un enlace;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-O-C(R)₂-;

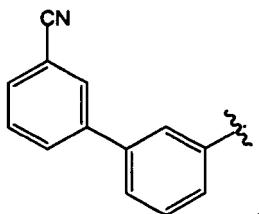
20

R es metilo;

R³ es -CH₃;

y

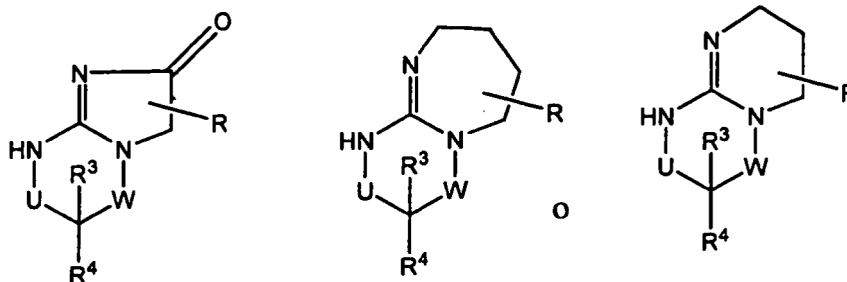
R⁴ es



25

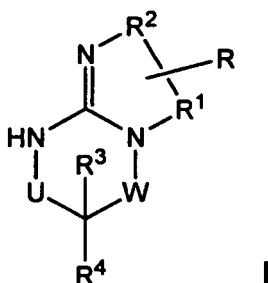
12. Un compuesto de la reivindicación 1 con las siguientes estructuras:

69



en las que R es H.

13. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



5

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

W es $-C(O)-$; -

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

10 $-R^1-R^2-$ es $-alquileo-$;

R es H;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^6 es alquilo;

15 y

R^7 es heteroarilo;

en la que,

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y

20 heteroarilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 5 a 14 átomos en el anillo en el que de uno a ocho de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido en la reivindicación 1, y un átomo de nitrógeno

de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado, dando el N-óxido correspondiente.

14. Un compuesto de la reivindicación 13 en el que

5

W es -C(O)-;

U es un -C(R⁶)(R⁷)-;

-R¹-R²- es -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

R es H;

R³ es H;

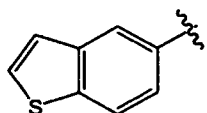
10

R⁴ es H;

R⁶ es -CH₃;

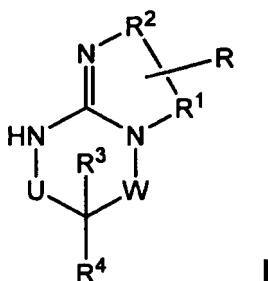
y

R⁷ es



15

15. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que

20

W es -C(O)-;

U es un enlace;

-R¹-R²- es -alquileo-;

R es H; R³ es arilo;

y

25

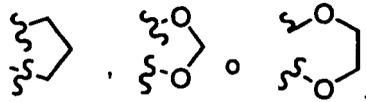
R⁴ es arilo;

en la que,

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que

comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y arilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, pudiendo estar el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, o dos sustituyentes en carbonos adyacentes pueden unirse para formar

5



16. Un compuesto de la reivindicación 15 en el que

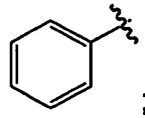
W es $-\text{C}(\text{O})-$;

10 U es un enlace;

$-\text{R}^1-\text{R}^2-$ es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R es H;

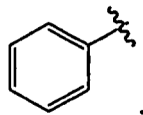
R^3 es



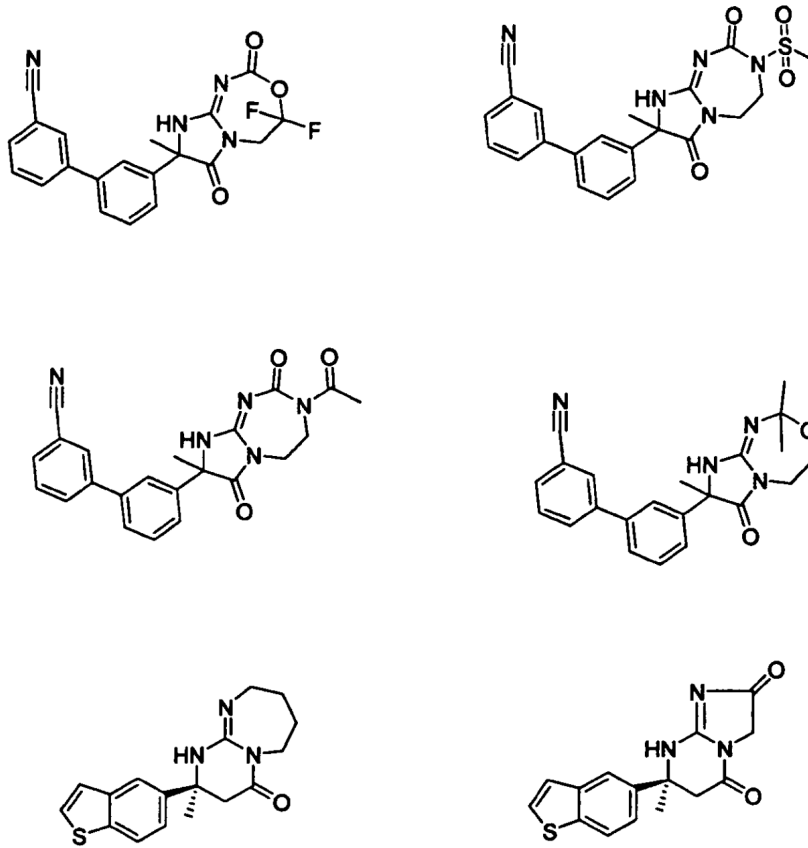
15

y

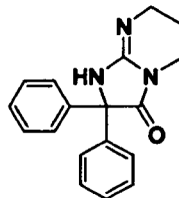
R^4 es



17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



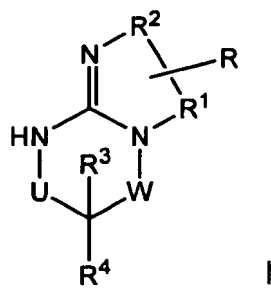
y



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5

18. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. en la que

W es -C(O)-;

U es un -C(R⁶)(R⁷)-;

5 -R¹-R²- es -alquileo-C(O)-;

R es H;

R³ es H;

R⁴ es H;

R⁶ es alquilo;

10 y

R⁷ es heteroarilo;

en la que,

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena, y

15 heteroarilo significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico, aromático, que comprende de 5 a 14 átomos en el anillo en el que de uno a ocho de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, pudiendo estar el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R²¹ que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido en la reivindicación 1, y un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado, dando el N-óxido correspondiente.

20

19. Un compuesto de la reivindicación 18 en el que

W es -C(O)-;

25 U es un -C(R⁶)(R⁷)-;

-R¹-R²- es -CH₂-C(O)-;

R es H;

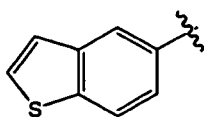
R³ es H;

R⁴ es H;

30 R⁶ es -CH₃;

y

R⁷ es



20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente eficaz.
- 5 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso como un medicamento.
- 10 22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la aspartil proteasa.
- 15 23. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas e inhibir el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, plasmepinas y catepsina D y enzimas protozoarias.
- 20 24. El uso de la reivindicación 23, en el que el medicamento está en una forma para el tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.
- 25 25. El uso de la reivindicación 24, en el que el medicamento está en una forma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 30 26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de colinesterasa o un agonista de m_1 o antagonista de m_2 muscarínico en un vehículo farmacéuticamente eficaz.
- 35 27. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa en el que el medicamento está en una forma para la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de colinesterasa.

5 28. El uso de la reivindicación 27 en el que el medicamento está en una forma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 29. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa, en el que el medicamento está en una forma para la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

15 30. El uso de la reivindicación 29, en el que dicho inhibidor de HMG-CoA reductasa es atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

20 31. El uso de la reivindicación 30, en el que el medicamento está en la forma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

32. El uso de la reivindicación 29, en el que dicho agente antiinflamatorio no esteroideo es ibuprofeno, relafeno o naproxeno.

25 33. El uso de la reivindicación 32, en el que el medicamento está en la forma para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un inhibidor de gamma secretasa; un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

35 35. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la

5 fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa en el que el medicamento está en una forma para la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, agonista de m_1 o antagonista de m_2 muscarínico, inhibidor de gamma secretasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un agente antiinflamatorio no esteroideo.